

Untersuchung zum Einsatz verschiedener Uterotonika bei Zuchtstuten im Östrus

ANNA JESPER



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und
Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. A. Wehrend

**Untersuchung zum Einsatz verschiedener Uterotonika bei Zuchtstuten im
Östrus**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung der Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Anna Maria Jesper

Tierärztin aus Aachen

Gießen, 2011

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität
Gießen

Dekan: Prof. Dr. Martin Kramer

Gutachter/-in: Prof. Dr. Axel Wehrend
Prof. Dr. Kornelia Ziegler

Tag der Disputation: 24.06.2011

Meinen Eltern
und
meiner Oma

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Einsatz von Oxytocin bei der Stute.....	3
2.1.1	Chemie, Wirkung, Wirkstoffe	3
2.1.2	Indikationen und Dosierungen.....	7
2.2	Einsatz von Prostaglandinen bei der Stute.....	19
2.2.1	Chemie, Wirkung, Wirkstoffe	19
2.2.2	Indikationen und Dosierungen.....	23
3	Material und Methode.....	30
3.1	Probanden.....	30
3.2	Versuchsgruppen	30
3.3	Untersuchungsverfahren	33
3.3.1	Gynäkologische Untersuchung.....	33
3.3.2	Trächtigkeitsuntersuchung	34
3.3.3	Messung der uterinen Kontraktilität	34
3.3.4	Beurteilung der Flüssigkeit	34
3.3.5	Bakteriologische Untersuchung.....	37
3.3.6	Zytologische Untersuchung	37
3.3.7	Nebenwirkungen.....	38
3.4	Statistische Methoden	39
4	Ergebnisse	42
4.1	Angaben zum Stutenkollektiv	42
4.2	Trächtigkeitsrate der gesunden Stuten (Gruppe 1) und der Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2) unabhängig von der Behandlung	48

4.3	Trächtigkeitsrate der gesunden Stuten (Gruppe 1) abhängig von der medikamentösen Behandlung	51
4.4	Uterusparameter der gesunden Stuten (Gruppe 1) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten	51
4.5	Häufigkeit von Nebenwirkungen der Stuten aus Gruppe 1	69
4.6	Trächtigkeitsrate der Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Medikationen	71
4.7	Uterusparameter bei den Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance zu den unterschiedlichen Zeitpunkten	72
4.8	Häufigkeit von Nebenwirkungen bei den Stuten aus Gruppe 2 zwischen den unterschiedlichen Medikationen	89
5	Diskussion	92
5.1	Diskussion der Fragestellung	92
5.2	Diskussion der Methodik	93
5.3	Diskussion der Literatur	96
5.4	Diskussion der Ergebnisse	99
5.5	Schlussbetrachtung und Fazit für die Praxis/offene Fragestellungen	104
6	Zusammenfassung.....	106
7	Summary	108
8	Literaturverzeichnis	110
	Danksagungen.....	
	Erklärung.....	

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
al.	Alli
BU	bakteriologische Untersuchung
cAMP	cyclisches -Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
Fa.	Firma
hCG	humanes Choriongonadotropin
I.E.	Internationale Einheit
i.m.	intramuskulär
IP ₃	Inositoltriphosphat
I.U.	international Unit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
max.	Maximum
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µg	Mikrogramm
mmol	Millimol
n	Anzahl
ng	Nanogramm
NW	Nebenwirkungen
PG	Prostaglandin
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGFM	13-, 14-dihydro-15-keto-Prostaglandin F _{2α}
ppm	parts per million
Staph.	Staphylokokken
Scc.	Streptokokken
s.c.	subkutan
spp.	Subspezies
z.B.	zum Beispiel
ZU	zytologische Untersuchung

1 Einleitung und Fragestellung

Flüssigkeitsansammlungen im Cavum uteri sind ein häufiges Problem in der Stutengynäkologie. Diese kann Folge diverser Ursachen sein wie zum Beispiel Endometritis und mangelhafte uterine Clearance. Das führt oftmals zu einer verminderten Trächtigkeitsrate. Es gibt zahlreiche Medikamente auf dem Markt, welche die uterine Clearance bei genitalgesunden Stuten und solchen mit mangelhafter Clearance aktivieren. Genitalgesunde Stuten zeigen keine Flüssigkeit in der Gebärmutter und weisen eine negative Uterustupferprobe vor. Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance sind in dieser Studie gekennzeichnet durch Flüssigkeit im Cavum uteri bei der Vorstellung zur Besamung. Solche Stuten sind prädisponiert zur Entwicklung einer Endometritis.

Wenige Studien befassen sich mit dem Vergleich dieser Medikamente auf die Kontraktilität und Uterusparameter wie Durchmesser, Wanddicke und Flüssigkeit im Lumen und in Bezug auf die Trächtigkeitsrate.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Zeigt sich ein Unterschied in der Trächtigkeitsrate zwischen genitalgesunden Stuten und Stuten mit gestörter uteriner Clearance?
- Gibt es bei genitalgesunden Stuten Unterschiede in der Trächtigkeitsrate zwischen den vier unterschiedlichen Behandlungsgruppen: Oxytocin, Dinoprost, Cloprostenol und der Kontrollgruppe (0,9 % -ige Kochsalzlösung)?
- Sind bei gesunden Stuten signifikante Unterschiede in den erhobenen Uterusparametern zu den verschiedenen Zeitpunkten zwischen den vier Behandlungsgruppen nachweisbar?
- Treten signifikante Unterschiede beim Auftreten von Nebenwirkungen bei den gesunden Stute zwischen den Medikationsgruppen Oxytocin, Dinoprost oder Cloprostenol auf?
- Gibt es bei Stuten mit verminderter uteriner Clearance Unterschiede in der Trächtigkeitsrate zwischen den unterschiedlichen Medikationsgruppen: Oxytocin, Cloprostenol, Dinoprost?

- Sind bei Stuten mit eingeschränkter uteriner Clearance signifikante Unterschiede in den erhobenen Uterusparametern zu den verschiedenen Zeitpunkten zwischen den Behandlungsgruppen Oxytocin, Dinoprost und Cloprostenol nachweisbar?
- Kommen bei den Stuten mit unzureichender uteriner Clearance signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den drei Behandlungsgruppen vor?

2 Literaturteil

2.1 Einsatz von Oxytocin bei der Stute

2.1.1 Chemie, Wirkung, Wirkstoffe

Oxytocin ist ein Peptidhormon (Abb. 1) bestehend aus neun Aminosäuren: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly(NH₂) (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Es wird bei der Stute sowohl in den paraventriculären Kernen des Hypothalamus als auch im Uterus synthetisiert (Handler und Aurich, 2005). Die relative Molekülmasse beträgt 1007,2.

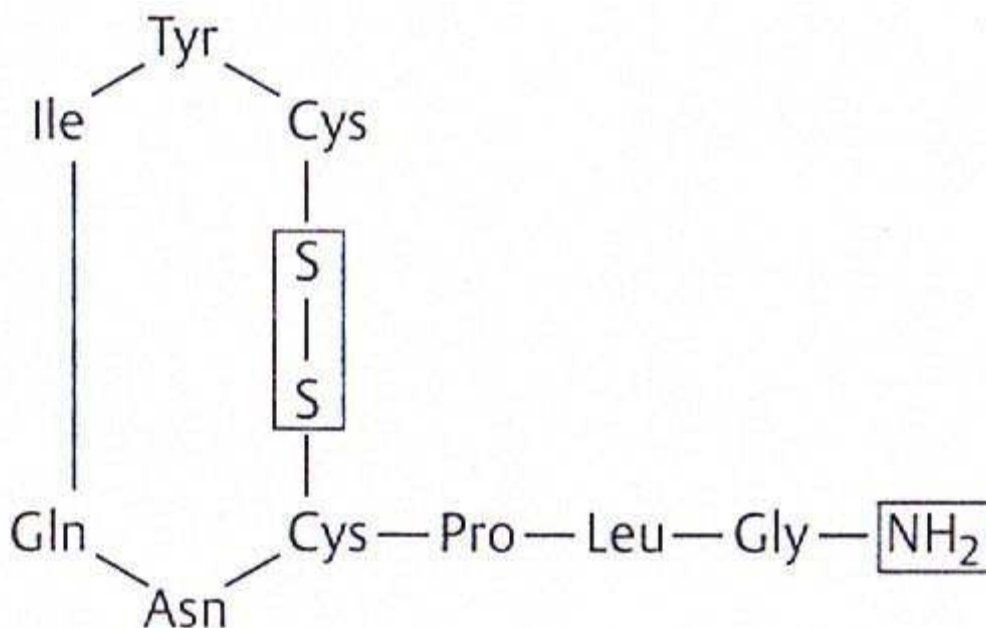


Abbildung 1: Ringstruktur von Oxytocin

Die Wirkung von Oxytocin erfolgt über einen Rezeptor mit sieben Transmembrandomänen, extrazellulär liegt das kurze N-terminale und intrazellulär das lange C-terminale Ende, welches mit einem Doppelcystein verankert ist und Bindungsstellen für die Phosphorylierung besitzt (Kimura et al., 1992; Löffler, 1998a). Der Rezeptor ist an ein Guaninnukleotid-bindendes Protein gekoppelt und über einen Austausch von Guanosindiphosphat gegen Guanosintriphosphat wird die Phospholipase-C β aktiviert. Dieses Enzym spaltet Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat in Inositol-1,4,5,-trisphosphat, welches als Second Messenger für eine

intrazelluläre Kalziumerhöhung verantwortlich ist. Als Folge der intrazellulären Kalziumerhöhung werden viele zelluläre Ereignisse initiiert: Es kommt in den Muskelzellen durch Öffnung spannungsgesteuerter Kalziumkanäle zum Einstrom von Kalzium und zur Bildung des Kalzium-Kalmodulin-Komplexes, welcher über die Myosin-Leichtketten-Kinase die Kontraktion von Aktin und Myosin in Muskelzellen ermöglicht. Nach erfolgter Kontraktion ist die Muskelzelle refraktär, um eine Dauerdepolarisation zu vermeiden. In neurosekretorischen Zellen bewirkt die Kalziumerhöhung eine Transmitterausschüttung, die eine Aktivierung der Gentranskription und Proteintranslation zur Folge hat. Unklar ist ein Mechanismus, bei dem es zur intrazellulären Kalziumerhöhung kommt ohne den Weg über Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Ein weiteres Reaktionsprodukt neben Inositol-(1,4,5)-bisphosphat ist Diacylglycerol. Dies führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase C. Ein zweiter Signalweg ist die Hydrolyse von Diacylglycerol zu Monoacylglycerol mit Hilfe der Diacylglycerol-Lipase. Dieser führt in den Arachidonsäurestoffwechsel, aus welchem die Prostaglandine entstehen (Fuchs, 1987; Irvine 1982).

Oxytocin hat bei der Vermittlung von Myometriumkontraktionen eine Doppelrolle, bestehend aus einer direkten Stimulation der myometrialen Kontraktionen und der indirekten Wirkung über die Steigerung der Prostaglandinsynthese.

Rigby et al. (2001) wiesen nach, dass eine myometriale Dysfunktion bei Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance unabhängig vom Alter und von der Anzahl der Geburten ist. Weiterhin ergab sich in der Studie, dass der Defekt in der myometrialen Kontraktion nicht vom Rezeptor abhängt und somit nicht mit einer veränderten Regulation der intrazellulären Kalziumkonzentration zusammenhängt.

Wenn der Rezeptor dauerhaft mit Agonisten stimuliert wird, kommt es innerhalb weniger Sekunden zur Desensibilisierung. Der Botenstoff koppelt nicht mehr ans G-Protein und das G-Protein zerfällt in seine Untereinheiten (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Die Inaktivierung von Oxytocin erfolgt mit Hilfe von Oxytocinasen, die fast im ganzen Körper vorhanden sind. Sie bewirken eine Reduktion der Disulfidbrücken. Die Ausscheidung des Metaboliten erfolgt über die Niere (Kroker, 2006).

Die Halbwertszeit von Oxytocin beträgt beim Pferd 6,8 Minuten (Paccamonti et al., 1999). Im Vergleich dazu liegt sie bei der Ziege bei 22 Minuten (Homeida und Cooke, 1984). Bei der laktierenden Kuh ist die Halbwertszeit in einem 2-Kompartiment-Modell

beschrieben: Die Inaktivierung bei der Kuh verläuft zweiphasig: eine schnelle Initialphase und eine langsamere zweite Phase. Die mittleren Halbwertszeiten im Plasma betragen 3,87 Minuten, respektive 25,53 Minuten (Wachs et al., 1984).

Oxytocinrezeptoren kommen in zahlreichen Organen vor. Sie sind in Uterus, Ovar, Hoden, Prostata, Milchdrüse, Niere, Herz, Thymus, Fettzellen, Pankreas und Nebenniere nachgewiesen (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Im Folgenden wird nur auf die Rezeptoren des weiblichen Geschlechtsapparates eingegangen.

Oxytocin stimuliert die uterine Kontraktion bei der rossigen Stute (Goddard und Allen, 1985). Die Anzahl an Oxytocinrezeptoren verändert sich während des Zyklus. Das Myometrium besitzt in Gegenwart von hohen Östrogenkonzentrationen eine sehr hohe Ansprechbarkeit gegenüber Oxytocin, da es mehr Rezeptoren für Oxytocin gibt und die Konzentration von Inositoltriphosphat und Diacylglycerin erhöht ist. Während des 14. – 17. Tages nach der Ovulation ist das Endo- und Myometrium aufgrund des hohen Östrogenspiegels am sensibelsten gegenüber Oxytocin (Stull und Evans, 1986). Die Konzentration der Oxytocinrezeptoren im Myometrium der Stute ist dreimal höher als im Endometrium (Stull und Evans, 1986). Das Endometrium weist eine höhere Bindungsstärke gegenüber Oxytocin auf, das kann ein Grund für die bevorzugte Bindung im Endometrium im Vergleich zum Myometrium sein (Stull und Evans, 1986).

Goddard und Allen (1985) berichten, dass niedrige Dosierungen von Oxytocin (2 internationale Einheiten (I. E.)) intravenös bei Stuten in allen Zyklusphasen einen rapiden Anstieg des intrauterinen Druckes hervorrufen. Ein ähnliches Resultat erzielten Ko et al. (1989). Sie untersuchten drei Warmblutstuten während des Östrus und Diöstrus auf die Zunahme der uterinen Motilität nach 40 I. E. intravenöser Gabe von Oxytocin. Es gab keinen statistischen Unterschied in der spontanen Motilität zwischen Östrus (vier Tage vor-bis zur Ovulation) und Diöstrus (1. – 8. Tag *post ovulationem*). Die Aktivität der uterinen Motilität steigt nach drei Sekunden *post injectionem* und fällt nach ca. 30 Minuten ab.

Freisetzungsreize für Oxytocin sind sowohl der Saugreiz und die Dilatation von Zervix und Vagina als auch exogene mechanische Stimuli. Zu den exogenen Reizen gehören zum Beispiel Manipulationen an der Zervix, der Klitoris und der Vagina, intrauterine Infusionen (Nikolakopoulos et al., 2000) und die Entnahme einer Uterusbiopsie (Sharp et al., 1997).

Neben dem originären Oxytocin steht ein synthetisches Langzeit oxytocin mit der Bezeichnung Carbetocin zur Verfügung. Es handelt sich um ein zyklisches Oktapeptid mit verlängerter Oxytocinwirkung (Cort et al., 1981). Carbetocin weist einige strukturelle Unterschiede zum natürlichen Oxytocin auf. Anstelle der Cystein-Gruppe befindet sich an Position 1 ein Wasserstoffatom, die Disulfidbrücke wird durch eine Thioether-Brücke ersetzt, und an Position 2 befindet sich eine Methyloxy-Gruppe anstelle von Tyrosin. Diese molekularen Veränderungen geben dem Molekül mehr Stabilität und verlangsamen den enzymatischen Abbau. Die Halbwertszeit des synthetischen Moleküls bei der Stute liegt bei 17,22 Minuten. Diese Halbwertszeit ist im Gegensatz zu Oxytocin wesentlich länger, im tierartlichen Vergleich jedoch kurz. Beim Schwein ist sie im Vergleich zu Oxytocin dreimal länger und zeigt eine 25 %-ig höhere Kontraktionsfrequenz. Die Halbwertszeit beim Schwein liegt bei 85 – 100 Minuten (Schramme et al., 2008). 1 mg Carbetocin entspricht 50 I. E. Oxytocin (Anon, 1996). Der Einsatz von Carbetocin liegt in der Geburtshilfe in der Stimulation von Uteruskontraktionen und in der Förderung von Milchabgabe. Die Anwendung bei der Stute erfolgt intravenös oder intramuskulär, abhängig vom gewünschten Effekt. Bei der intramuskulären Applikation ist die Wirkung länger im Vergleich zur intravenösen Injektion (Schramme et al., 2008). Eine einzelne Injektion von Carbetocin sieben Tage *post ovulationem* hat keinen Effekt auf die Trächtigkeitsrate, die Gelbkörperentwicklung und das embryonale Wachstum. Diesen Sachverhalt wiesen Handler et al. (2006) mit einer Dosierung von 250 µg Carbetocin nach intramuskulärer Gabe nach.

Handler et al. (2006) analysierten den Einfluss von Oxytocinapplikationen am 7. Tag *post ovulationem* in Bezug auf die Progesteronsekretion, die Trächtigkeitsrate und das embryonale Wachstum bei acht Haflingerstuten im Vergleich zu einer Carbetocingabe. Es wurden 10 I. E. Oxytocin intravenös und 280 µg Carbetocin intramuskulär injiziert. Die Trächtigkeitsuntersuchung fand am 13. Tag *post ovulationem* mit Hilfe von Embryonenspülungen statt. Die Applikationen hatten weder Einfluss auf die Progesteronsekretion und Gelbkörperausbildung noch auf die embryonale Entwicklung. Die Oxytocinkonzentrationen im Plasma zeigten sich zwischen den Gruppen sehr variabel. Während die Oxytocinapplikation einen schnellen Anstieg mit Peak pro Zeiteinheit verzeichnet, kommt es bei der Carbetocingabe zu einem flachen, längeren Anstieg der Kurve der Oxytocinplasmakonzentration.

2.1.2 Indikationen und Dosierungen

Oxytocin ist ein Polypeptid, das im Hypothalamus synthetisiert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert wird. Nach der Ausscheidung in die Blutbahn hat es eine kontrahierende Wirkung sowohl auf die glatte Muskulatur von Uterus und Ovidukt als auch auf die Myoepithelien der Mamma. Eine Internationale Einheit (I. E.) entspricht 1,68 µg Oxytocin.

Oxytocin wird in der Stutengynäkologie und -geburtshilfe als Uterotonikum eingesetzt. Indikationen für die Applikation von Oxytocin sind die Behandlung der Nachgeburtsverhaltung, die unterstützende Wirkung bei der Endometritistherapie und die Endometritisprophylaxe, die Förderung der Milchejektion, die Wehenanregung und die Partusinduktion.

Partusinduktion

Die medikamentöse Geburtseinleitung bei der Stute ist äußerst selten indiziert. Erst in den letzten vier bis sechs Tagen *ante partum* erlangt der Fetus die Fähigkeit zum extrauterinen Leben. Daher besteht bei der Geburtseinleitung ein hohes Risiko, dass ein prämaures, nicht lebensfähiges Fohlen geboren wird (Aurich JE, 2005). Die Partusinduktion sollte demnach auf die Stuten beschränkt werden, bei denen akute Lebensgefahr besteht oder bei denen mit hochgradigen pathologischen Störungen der Trächtigkeit gerechnet werden muss, wie Kolik, Hufrehe, abdominale Hernie, Hyperlipidämie oder Plazentitis (Hendriks et al., 2004). Zum Zeitpunkt der Geburtseinleitung sollte die Kalziumkonzentration im Kolostrum zwischen 125 – 135 mmol/l liegen und die Zervix sollte schlaff sein (LeBlanc, 2007a). Wird Oxytocin verabreicht, führt dies innerhalb von 15 bis 90 Minuten zum Abfohlen und hat nur wenige unerwünschte Wirkungen auf das Fohlen (Macpherson et al., 1997; Pashen, 1980; Jeffcott und Rosedale, 1977; Purvis, 1977). Oxytocin wird als Infusion oder in mehreren Boli verabreicht (Tabelle 1).

In die Infusionslösung werden 40 – 60 I. E. Oxytocin in einem Liter gegeben (z. B. 0,9%-iger Kochsalzlösung, Ringer-Laktat-Lösung) und über einen Zeitraum von 30 - 45 Minuten infundiert (Aurich JE, 2005; Macpherson et al., 1997). Nach etwa 20 – 30 Minuten zeigt die Stute die ersten Geburtssymptome, beginnt zu schwitzen und entwickelt Wehen. Der weitere Vorgang sollte sich nicht weiter von einer spontanen Geburt unterscheiden. Jetzt findet eine geburtshilfliche Untersuchung statt und gegebenenfalls werden geburtshilfliche Maßnahmen wie Lage-, Stellungs- und

Haltungskorrekturen durchgeführt. Das Fohlen wird innerhalb von 40 – 60 Minuten nach Beginn der Infusion geboren. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit lässt der Effekt schnell wieder nach. Sobald das Fohlen in den Geburtsweg eingetreten ist, werden über die Dehnung der Zervix (Ferguson-Reflex) und den Druck im Bereich des Scheidendachs (Entleerungsreflex) reflektorisch Wehen und die Bauchpresse ausgelöst.

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer wiederholten Bolusgabe anstelle einer Dauertropfinfusion (Hillmann und Lesser, 1980; Macpherson, 1997). Der Nachteil der Bolusgabe ist, dass es zu spasmusartigen Kontraktionen kommen kann. Es werden wiederholt im Abstand vom 15 Minuten 10 – 20 I. E. Oxytocin appliziert. Drei bis vier Gaben sind notwendig, bis das Fohlen nach etwa einer Stunde geboren ist (Troedsson, 1997a). LeBlanc (2007) präferierte die Bolusgabe in geringen intravenösen Dosen von 10 - 20 I. E., weil die meisten Stuten ihr Fohlen innerhalb von 45 Minuten austreiben. Im Vergleich dazu benötigen Stuten, die Prostaglandine (Dinoprost) erhalten durchschnittlich vier Stunden. Ist zwanzig Minuten nach der Oxytocinapplikation kein Fortschritt ersichtlich, kann die Applikation wiederholt werden. Villani und Romano (2008) erzielten gute Erfolge mit niedrig dosierten Oxytocinapplikationen im geburtsnahen Zeitraum. Bei einem Kolostralkalziumgehalt von > 200 ppm ist den Stuten eine Einzeldosis Oxytocin von 3,5 I. E. intramuskulär appliziert worden. Diese Dosis wurde bei Bedarf nach 24 Stunden wiederholt. Villani und Romano (2008) wählten die intramuskuläre Anwendung, um eine stufenweise Anflutung zu gewährleisten und eine Hyperkontraktion zu vermeiden.

Tabelle 1: Übersicht zu den Dosierungen von Oxytocin zur Partusinduktion bei der Stute (i. m. = intramuskulär; i. v. = intravenös, s. c. = subkutan)

Autor, Jahr	Applikationsart	Menge (I. E.)	Applikationsfrequenz
Hillmann und Lesser, 1980	i. m.	40 – 60	Einmalig
Macpherson, 1997	i. m.	75	Einmalig
	i. m.	15	alle 15 min., maximal 75 IE
	i. v.	75 in 1 Liter 0,9 % Kochsalzlösung	1 I. E. pro Minute, max. 75. IE
Troedsson, 1997	i. m.	10 – 20	alle 30 min.
	i. v.	0,5 - 10 / 500kg als Bolus oder mit 500 ml 0,9 % -iger Kochsalzlösung	Wiederholungen in 15 - minütigem Abstand
Camillo et al., 2000	i. v.	2,5	Bei Milchkalziumgehalt > 8,1 mmol/l Tritt die Geburt nicht nach 120 Minuten ein, ist die Injektion nach 24 Stunden zu wiederholen
LeBlanc, 2007a	i. v.	10 – 20	Nach 20 Minuten Wiederholung möglich
Villani und Romano, 2008	i. m.	3,5	Applikation bei Kolostralkalziumkonzentration > 200 ppm, Wiederholung am folgenden Tag

Inertia uteri

Eine Inertia uteri liegt vor, wenn die Wehen zu kurz, zu schwach oder zu selten auftreten (Grunert, 1993). Es handelt sich um eine primäre Wehenschwäche, wenn diese schon vor Beginn des Eröffnungsstadiums vorliegt. Sie tritt häufig bei älteren Tieren auf. Sie kann Folge von mangelnder Oxytocinfreisetzung, schweren allgemeinen Krankheiten, Über- oder Unterernährung und Mehrlingsgraviditäten sein.

Eine sekundäre Wehenschwäche entwickelt sich im Laufe der Geburt als Folge von Ermüdungserscheinungen bei Dystokien, mangelnder Kondition oder Uterusüberdehnungen. Die Therapie besteht darin, die Ursache der Wehenschwäche zu beseitigen, gegebenenfalls eine Korrektur von Lage-, Haltungs- oder Stellungsanomalien durchzuführen und die Wehentätigkeit anzuregen. Dies ist mit Hilfe von Oxytocin möglich (Tabelle 2). Es erfolgt eine Bolusapplikation, welche nach Bedarf wiederholt werden kann.

Tabelle 2: Übersicht von Oxytocinapplikation zur Behandlung der Wehenschwäche beim Pferd (i. m. = intramuskulär, i. v. = intravenös, s. c. = subkutan)

Autor, Jahr	Applikationsart	Menge (l. E.)	Applikationsfrequenz
Aurich JE, 2002	i. v	10 – 20	Wiederholung alle 10 - 15 Min.
	i. m.	10 – 20	
Kroker, 2006	i. v.	8 – 30	
	i. m.	40	

Die uterine Involution *post partum* erfolgt bei Stuten sehr schnell, in der Regel ist der Uterus nach etwa sieben Tagen wieder zur Aufnahme eines Embryos bereit. Nach 30 Tagen sollte der Uterus komplett zurückgebildet sein (LeBlanc, 2007b). Die Keime werden mit Hilfe von Uteruskontraktionen, Lochialfluss und des Immunsystems eliminiert. Bei Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance kann dieser Prozess nicht oder nur unzureichend stattfinden und es kommt zu einer herabgesetzten Fertilität in der Fohlenrosse. Um die puerperale Involution zu unterstützen sollte die Kontraktilität der Gebärmutter verstärkt werden. Dies kann mit Oxytocin erfolgen (LeBlanc, 2006).

Retentio secundinarum

Die Retentio secundinarum ist beim Pferd definiert als ein partielles oder totales Unterbleiben der Ablösung und Ausstoßung der Fetalmembranen innerhalb von zwei Stunden post partum. Die Nachgeburtsverhaltung ist mit 54 % die häufigste Erkrankung post partum, wobei die Ursache meistens nicht geklärt werden kann (Hospes und Huchzermeyer, 2004). Prädisponierende Faktoren sind Dystokien, Sectio caesarea, Fetotomie, Zwillingsträchtigkeiten, Eihautwassersucht und Aborte.

Besonders häufig betroffen sind Friesenstuten mit einem niedrigen Serumkalziumgehalt (LeBlanc, 2007a). Grundprinzip der Behandlung ist das möglichst atraumatische Entfernen der retinierten Eihäute, Bakterienwachstum zu minimieren und einer Hufrehe vorzubeugen (Hospes und Huchzermeyer, 2004; LeBlanc, 2007a).

Der Gebrauch von Oxytocin alleine oder in Kombination mit weiteren Behandlungsmethoden ist die wirkungsvollste Therapie (Tabelle 3).

Die Ablösung der Nachgeburtssteile kann nach dem 4-Stufen-Programm erfolgen (Hospes und Huchzermeyer, 2004). Stufe I ist der Versuch der manuellen Abnahme. Dabei werden die bereits retinierten Gewebeteile im Uhrzeigersinn mit einer Hand gedreht und unter mäßigem Rotationszug gehalten. Die andere Hand wird vorsichtig zwischen Uterus und Nachgeburt geschoben. Führt dies nach zehn Minuten zu keinem deutlichen Erfolg wird in Stufe II übergegangen. Die Initialtherapie dieser Stufe besteht in der Oxytocindauertropfinfusion mit 10 – 15 I. E. Oxytocin pro 100 kg Körpergewicht in einem Liter 5 % -iger Glucoselösung. Die Infusionsgeschwindigkeit ist abhängig von der klinisch sichtbaren Wirkung wie Muskelzittern, Schwitzen und mildem bis mittelschwerem Pressen. Die Nachgeburt löst sich im Durchschnitt nach etwa vierzig Minuten.

In Stufe III können die retinierten Eihäute innerhalb von ein bis zwei Stunden *post infusionem* im Ganzen manuell ohne Kraftaufwand gelöst werden. Infolge der oxytocin-induzierten Kontraktionen sollten die fetomaternalen Verbindungen weitgehend gelöst werden. In Stufe IV wird der Uterus zusätzlich mit bis zu zehn Litern körperlwarmer 0,9 % -iger Kochsalzlösung gespült.

Ein weiteres Mehrstufen-Konzept hat LeBlanc (2007a) entwickelt. Zunächst wird ein Bolus Oxytocin intravenös mit einer anschließenden Oxytocininfusion verabreicht. Die Stute wird antiphlogistisch und antibiotisch behandelt, wenn die Placenta nicht innerhalb von acht bis zwölf Stunden abgeht. Es folgt der Versuch einer manuellen Abnahme. Eine Kontrolle erfolgt alle vier bis sechs Stunden. Nach 12 Stunden kann wiederholt eine Oxytocininfusion mit 40 - 60 I. E. in 5 Liter 0,9 % -iger Kochsalzlösung und 150 ml 23 % -igem Kalziumgluconat in 1 Liter 0,9 % -iger Kochsalzlösung appliziert werden, gefolgt von einem Bolus 10 I. E. Oxytocin. Sind die Secundinae noch nicht abgegangen, kommt es zu einem weiteren manuellen Auszugsversuch. Sind nur noch partiell Plazentaresten vorhanden, wird der Uterus mit 0,9 % -iger Kochsalzlösung gespült.

Turner (2007) beschreibt drei unterschiedliche Vorgehensweisen von Oxytocinanwendungen zur Therapie von Nachgeburtsverhaltung. Eine Applikationsform erfolgt intravenös oder intramuskulär im fünfzehn Minuten Rhythmus über zwei Stunden morgens und abends mit 10 - 20 I. E. Oxytocin. Die zweite Variante ist die stündliche Applikation von 10 - 20 I. E. Oxytocin intravenös oder intramuskulär über 24 Stunden. Die dritte Form ist die kontinuierliche Oxytocininfusion mit einer Startdosis von 1 I. E./Minute in 0,9 % -iger Kochsalzlösung, welche nach Wirkung auf die Stute erhöht werden kann. Führt Oxytocin nach zwölf Stunden nicht zum Abgang der Secundinae, ist es üblich, die Nachgeburt bis zur Nekrose und Selbstablösung zu belassen und die Oxytocinapplikation fortzuführen, um Flüssigkeit und Fremdmaterial durch uterine Kontraktionen hinauszubefördern. Die uterine Lavage kann auch unterstützend angewendet werden. Außerdem erfolgen eine Antibiotikatherapie und eine Behandlung mit Antiphlogistika bei Stuten mit Nachgeburtsverhaltung, um einer Keimbesiedlung und einer Hufrehe vorzubeugen.

Tabelle 3: Übersicht zu Dosierungen von Oxytocin zur Therapie der Retentio secundinarum der Stute (i.m. = intramuskulär, i.v. = intravenös, s.c. = subkutan)

Autor, Jahr	Applikationsart	Dosierung (l. E.)	Applikationsfrequenz
Threlfall, 1993	i. m.	20	wenn die Nachgeburt nach > 3 Stunden noch nicht abgegangen ist, alle 1 - 2 Stunden wiederholen
Troedsson, 1997	i. m.	20	3 - 8 Stunden post partum alle 1 - 2 Stunden
	i. v.	100 in 1 Liter 0,9% -iger Kochsalzlösung	über 30 Minuten, Stute danach 5 - 10 Minuten führen
Hospes und Huchzermeyer, 2004	i. v.	10 - 15 pro 100 kg in 1 Liter 5 % -iger Glucoselösung	Therapie erfolgt in 4 Stufen:
			1. manueller Abnahmeversuch
			2. Oxytocinapplikation
			3. manuelle Abnahme nach Oxytocininfusion
			4. Uterusspülung mit bis zu 10 Litern körperwarmer 0,9 %-iger Kochsalzlösung
Aurich JE, 2005	i. v.	60 - 90 in 1 – 3 Liter 0,9 % -iger Kochsalzlösung als Dauertropfinfusion	Wiederholung nach 1 - 2 Stunden möglich, wenn die Nachgeburt noch nicht vollständig abgegangen ist.
Kroker, 2006	i. v.	50 - 60 als Dauertropfinfusion	
LeBlanc, 2007a	i. v.	10 - 20 Bolus und zusätzlich 40 - 60	6 Stunden post partum, den Bolus alle 4 Stunden wiederholen
	i. v.	in 4 – 5 Liter 0,9 % -iger	

	i. v.	Kochsalzlösung 40 – 60 in 5 Liter 0,9 %-iger Kochsalzlösung	12 Stunden post partum über 1 – 2 Stunden
	i. v.	120 - 150 ml Kalziumgluconat 23 % -ig in 3 – 5 Liter Ringer- Laktat Lösung	
	i. v.	10	Nach Abschluss der Infusion
Turner, 2007	i. v. / i. m.	10 – 20	Alle 15 Minuten über einen Zweistundenblock morgens und abends
	i. v. / i. m.	10 – 20	Stündlich über 24 Stunden Kontinuierliche Infusion. Dosis kann abhängig vom Wohlbefinden erhöht werden.
	i. v.	1 /min in 0,9 %- iger Kochsalzlösung	

Endometritis

Eine Endometritis umfasst jegliche entzündliche Prozesse, die hinsichtlich ihrer Qualität und Quantität über die physiologische, zyklische, endometriale Selbstreinigung hinausgehen, unabhängig von ihrer Ätiologie (Schoon et al., 1997). Die Endometritis ist die häufigste Erkrankung des Genitaltraktes der Stute, wobei zwischen infektiöser, belegungsinduzierter (persistent-breeding-induced-endometritis) und der puerperal auftretenden Endometritis unterschieden werden kann. Die einzelnen Endometritisformen sind hinsichtlich ihrer Therapie und Prognose sehr differenziert zu betrachten. Jegliche funktionelle Beeinträchtigungen der physikalischen Barrieren des weiblichen Genitaltraktes und/oder der uterinen Clearance führen zur Prädisposition der Entwicklung einer Gebärmutterentzündung (Aurich und Kolm, 2005).

Es existieren zahlreiche Behandlungskonzepte der Endometritis. Grundprinzip ist das Entfernen von Fremdmaterial aus dem Cavum uteri, das Eindämmen und Vermeiden von Bakterienwachstum und die Aktivierung der uterinen Clearance.

Die Anwendung von Uterotonika dient sowohl der Endometritistherapie und -prophylaxe als auch der Förderung der uterinen Involution (Tabelle 4).

Ist sechs Stunden *post inseminationem* noch Flüssigkeit im Uterus vorhanden, beginnt Hurtgen (2006) mit therapeutischen Maßnahmen. Zunächst erfolgt die Applikation von 10 - 20 I. E. Oxytocin, die gegebenenfalls nach zwei Stunden wiederholt wird. Ist die Flüssigkeit echogen, wird sofort eine Antibiotikatherapie und uterine Lavage mit 0,9 % -iger Kochsalzlösung eingeleitet. Um Restflüssigkeit zu eliminieren wird in einem Abstand von zwei Stunden Oxytocin wiederholt verabreicht. Cadario et al. (1999) zeigen in ihrer Studie mit acht Stuten, dass Oxytocin zwischen 2,5 und 10 I. E. den intrauterinen Druck erhöht. Nach der Gabe von 10 I.E. Oxytocin kontrahierte die Gebärmutter der Stuten über einen längeren Zeitraum und die Kontraktionsstärke war höher im Vergleich zu den Stuten, die eine Dosis von 2,5 I. E. und 5 I. E. Oxytocin verabreicht bekommen haben. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der uterinen Reaktion auf zwischen der Gabe von 2,5 I.E. und 5 I.E. Oxytocin. Die Kontraktionen wurde mit Hilfe eines Mikrochip-Katheters gemessen und in elektrische Signale umgewandelt. Campbell und England (2002) verglichen die intravenöse Applikation von unterschiedlichen Dosen Oxytocin (2,5; 5; 10; 20; 30 I. E.). Die Gabe von 5 I.E. Oxytocin erhöhte die Anzahl der Kontraktionen in den Uterushörnern statistisch signifikant. 30 I.E. senkten die Zahl der Kontraktionen in den Gebärmutterhörnern. Im Gebärmutterkörper zeigte keine der Behandlungen signifikante Veränderungen in der Anzahl der Kontraktionen. Die Kontraktion wurde mit Hilfe von Ultraschalluntersuchungen und Videoaufnahmen festgehalten und ausgewertet.

Gutjahr et al. (2000) verglichen die Wirkung von Oxytocin (10 I.E und 25 I.E) vor und nach der Ovulation. *Prae ovulationem* war sowohl bei 10 I.E. als auch bei 25 I.E. eine Wirkung nachweisbar auf den intrauterinen Druck stellten Gutjahr et al. (2000) fest, dass beide Dosierungen vor der Ovulation eine Wirkung zeigten. Jedoch erhöhte lediglich die hohe Dosis (25. I.E.) den Druck *post ovulationem*. Die Kontraktion wurde mit Hilfe von vier Messfühlern (drei im Uterus, einer in der Vagina) gemessen und auf ein Softwaresystem übertragen. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die Dosis

von Oxytocin *post ovulationem* erhöht werden muss, um die uterine Clearance zu erhöhen.

In der Studie von Pycock und Newcombe (1996) wird deutlich, dass Stuten, die antibiotisch und mit Oxytocin behandelt worden sind, die höhere Trächtigkeitsrate aufwiesen, im Vergleich zu denen, die nur mit jeweils einem Medikament behandelt worden sind. In der Decksaison 1993 wurden insgesamt 1267 Stuten (davon 574 Vollblüter, 647 Warmblüter, 46 Ponys) in die Studie aufgenommen. Die Stuten wurden klinisch-gynäkologisch untersucht und Menge und Ort der intrauterinen Flüssigkeit vor und nach der Besamung dokumentiert. Die Trächtigkeitsuntersuchungen fanden am 13., 14. oder 15. Tag und zwischen dem 27. und 30. Tag nach der Besamung statt. Die Einteilung erfolgte in vier Gruppen:

Gruppe 1: unbehandelte Kontrollgruppe,

Gruppe 2: (aufgeteilt in zwei Untergruppen, abhängig vom jeweiligen Versuchsleiter): intrauterine Antibiotikabehandlung:

2a: 1 g Neomycin, 40 I. E. Polymixin, 600 mg Furaltadone, 5 Mega/3 g kristallines Benzylpenicillin 72 Stunden nach der Besamung

2b: intrauterine Antibiotikabehandlung 1200 mg Procainpenicillin, 1500 mg Dihydrostreptomycin, 900 mg Framycetin 72 Stunden nach der Besamung,

Gruppe 3: Oxytocinapplikation (25 I. E.) 72 Stunden *post inseminationem*,

Gruppe 4: Kombination aus Oxytocin und Antibiotikabehandlung (a und b) 72 Stunden nach der Besamung.

Die Trächtigkeitsrate der Stuten aus Gruppe 4 war am höchsten.

Tabelle 4: Dosierungen von Oxytocin zur Therapie der Endometritis, persistent-breeding-induced-endometritis und Endometritisprophylaxe bei der Stute (a = Endometritistherapie, b = persistent-breeding-induced-endometritis, c = Endometritisprophylaxe, i. m. = intramuskulär, i. v. = intravenös, s. c. = subkutan)

Autor, Jahr	Applikationsart	Dosierung (l. E.)	Anmerkung der Autoren
Allen, 1991	i. m.	5 -10	b: möglichst 1 Tag <i>ante ovulationem</i> bis 4 Tage <i>postovulationem</i>
Cadario et al., 1999	i. v.	10	bewirken bei Stuten mit verminderter uteriner Clearance die größte Elimination von Flüssigkeit
Gutjahr et al., 2000	i. v.	10 25	<i>ante ovulationem</i> bessere Ansprechbarkeit auf Oxytocin <i>post ovulationem</i>
Aurich, 2002	s. c. / i. m.	10 – 20	a: 2 - 3 mal täglich über 4 - 5 Tage
Hurtgen, 2006	i. v. / i. m.	5 – 20	b: > 6 Stunden post inseminationem im 2 Stunden Rhythmus; in Kombination mit uteriner Lavage und Antibiotika
Bliss und Campbell, 2008	i. v.	20	b, c; reduzieren signifikant intrauterine Flüssigkeit und haben geringe unerwünschte Nebenwirkungen
		30	b, c: reduziert deutlich die intrauterine Flüssigkeit, zeigt unerwünschte Nebenwirkungen
Ennen, 2009	s. c.	5 – 10	a, b: in Anschluss an Uteruslavage bis zu 5 mal täglich

Milchejektionsstörung

Eine weitere Indikation für den Einsatz von Oxytocin ist die Milchejektionsstörung und Agalaktie (Tabelle 5). Bei nervösen Stuten, besonders Primipara, kann eine ungenügende Milchabgabe auftreten. Diese kann mit 10 – 20 I. E. Oxytocin pro Applikation intravenös unterstützt werden (Brinsko und Blanchard, 1993). Daels und Bowers-Lepore (2007) erzielten mit einer Dosierung von 5 I. E./Stute intravenös zwei Minuten vor dem Melken bzw. Ansetzen des Fohlens einen guten Erfolg. Mittel der Wahl sind allerdings nach Meinung der Autoren die Dopaminantagonisten, wodurch es zu einer vermehrten Prolaktinfreisetzung kommt (Deals und Bowers-Lepore 2007). Bei Agalaktie beträgt die Dosierung von Oxytocin 0,2 I. E. /kg intravenös, wobei 40 I. E. pro Tier nicht überschritten werden sollten. Die intravenöse Injektion von Oxytocin muss sehr langsam erfolgen (Kroker, 2006).

Tabelle 5: Dosierungen von Oxytocin zur Therapie der Milchejektionsstörung und Agalaktie (i. m. = intramuskulär, i. v. = intravenös, s. c. = subkutan)

Autor, Jahr	Applikationsart	Menge (I. E.)	Anmerkung der Autoren
Brinsko und Blanchard, 1993	i. v.	10 – 20	
Kroker, 2006	i. v.	0,2 /kg	bei Agalaktie, max. 40 I.E. pro Tier, langsam injizieren
		20 - 50 % der oben genannten Dosis	
Deals und Bowers-Lepore, 2007	i. v.	5	

2.2 Einsatz von Prostaglandinen bei der Stute

2.2.1 Chemie, Wirkung, Wirkstoffe

Die Bezeichnung Prostaglandine (PG) geht darauf zurück, dass die zuerst in der menschlichen Samenflüssigkeit entdeckten Substanzen für ein Sekret der Prostata gehalten wurden (Giertz et al., 1998). Sie gehören zu den endogenen Fettsäurederivaten, welche von den Membranphospholipiden nahezu aller Zelltypen im Säugetierorganismus gebildet werden. Gemeinsam mit den Thromboxanen und Leukotrienen werden sie auch als Eicosanoide bezeichnet und haben vielfältige biologische Funktionen.

Alle Prostaglandine bestehen aus einem Grundgerüst von 20 Kohlenstoffatomen. Diese setzen sich zu einer Carboxylsäure mit einem Cyclopentanring zusammen (Abbildung 2). Die herkömmlichen Prostaglandine lassen sich anhand einer Gruppe, welche am Cyclopentanring anhängt unterscheiden. Die Einordnung erfolgt in die Gruppen A–F. Die Menge an Doppelbindungen an den Seitenketten gibt Aufschluss darüber ob es sich um einfach, zweifach oder dreifach ungesättigte Prostaglandine handelt (Kindahl, 1980). $\text{PGF}_{2\alpha}$ und seine synthetischen Analoga sind die, in der Stutengynäkologie, eingesetzten Prostaglandine.

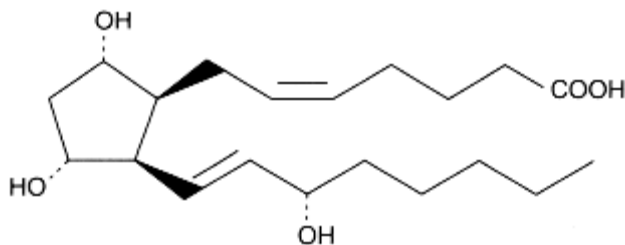


Abbildung 2: Strukturformel von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ (Tocris, 2009)

Ausgangsstoffe für die Biosynthese der Prostaglandine sind mehrfach ungesättigte, essentielle Fettsäuren, welche 3, 4 oder 5 Doppelbindungen enthalten. Die Biosynthese erfolgt nahezu im ganzen Körper. Vorstufe ist meist die Arachidonsäure. Die Arachidonsäure ist eine essentielle Fettsäure und enthält 20 Kohlenstoffatome. Sie wird durch eine Esterverbindung in die Phospholipidschicht der Zellmembranen eingebaut und ist auch in anderen komplexen Lipiden enthalten. Eine Aktivierung der Phospholipase A_2 durch hormonelle, chemische, nervale oder mechanische Stimuli

führt zur Freisetzung von Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Zellmembranen. Durch die Wirkung der Phospholipase A wird aus arachidonsäurehaltigen Membranphospholipiden Arachidonat abgespalten. Durch die Cyclooxygenase, die in zwei Isoformen vorkommt, entsteht in einem sauerstoffabhängigen Vorgang das PGH_2 als Muttersubstanz der PG I, E und F sowie des Thromboxans A. Die einzelnen Abkömmlinge des PGH_2 unterscheiden sich nur in der Position der einzelnen Hydroxyl- beziehungsweise Ketogruppen (Löffler, 1998b; Vane, 1971).

Die Wirkung der Prostaglandine erfolgt über spezifische Membranrezeptoren die an G-Proteine gekoppelt sind. Um einen Effekt zu erzielen werden Secondmessenger-Systeme gebraucht. G-Proteine kommen in einem aktiven und inaktiven Zustand vor (Löffler, 1998b). Zur Aktivierung des G-Proteins wird ein Guaninnukleotid-releasing-Protein benötigt mit dessen Hilfe das G-Protein Guanosindiphosphat gegen Guanosintriphosphat aufnehmen kann. Die aktivierte Untereinheit des G-Proteins ist für weitere Signaltransduktion verantwortlich. Diese aktiviert die kalziumabhängige Phospholipase C, wodurch es zur Spaltung von Phosphatidylinositol-4,5bisphosphat zu Diacylglycerol und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) führt. IP_3 führt daraufhin zu einer intrazellulären Kalziumerhöhung aus intrazellulären Kalziumspeichern (Kauer, 1993; Vane, 1971). Die Wirkung des Secondmessenger-Systems der Proteinkinase C wirkt oft antagonistisch zur Proteinkinase A. Zum Beispiel aktiviert $\text{PGF}_{2\alpha}$ in den Zellen des Corpus luteum die Proteinkinase C. Daraufhin wird die Proteinkinase A gehemmt, welche die Sekretion von Progesteron stimuliert. Hohe intrazelluläre Kalziumkonzentrationen haben eine zytotoxische Wirkung und bewirken einen programmierten Zelltod (Kerr et al., 1972). Dieser Prozess dient der Regression des Corpus luteum (Sawyer et al., 1990).

Der Abbau der Prostaglandine erfolgt in Leber, Lunge und Niere. Dort werden sie sequentiell metabolisiert und über den Urin ausgeschieden (Granström und Kindahl 1982; Goff et al., 1984). In der Stute wird $\text{PGF}_{2\alpha}$ zunächst zu 15-keto-PG $\text{F}_{2\alpha}$, danach zu 13-, 14-dihydro-15-keto-PG $\text{F}_{2\alpha}$ (PG FM) und letztendlich zu 11-ketotetranor-PG F umgewandelt, als welches es ausgeschieden wird (Goff et al., 1984). Vanderwall et al. (1999) zeigten, dass Prostaglandin FM, ein primärer Metabolit von $\text{PGF}_{2\alpha}$, bei der Stute keinen Einfluss auf den Progesteronspiegel und die Luteolyse hat. Die Halbwertszeit von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Plasma ist sehr kurz (< 1 Minute), während die

Halbwertszeit von Metaboliten zwischen fünf Minuten und anderthalb Stunden beträgt (Granström und Kindahl, 1982; Goff et al., 1984).

Bei der Stute hat die Ovararterie nicht den gleichen Verlauf wie die Ovarvene. Demnach muss $\text{PGF}_{2\alpha}$ zunächst durch den gesamten Körper zirkulieren bevor es zu seinem Wirkungsort, dem Corpus luteum, gelangt (Ginther et al., 1972).

Am 14. Tag *post ovulationem* kommt es im Sexualzyklus der Stute zur Luteolyse, das heißt zur Regression des sekretorisch aktiven Gelbkörpers. Die Progesteronsynthese und –sekretion bricht zusammen. Die Luteolyse wird durch pulsatile Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ aus dem Endometrium verursacht. Innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach Auftreten des ersten Impulses kommt es zum Abfall des Progesteronspiegels. Bei einem Vergleich von $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen zwischen zyklischen Stuten und Stuten zu Beginn der Trächtigkeit wurde festgestellt, dass die Konzentration am 14. Tag *post ovulationem* bei Trächtigkeit höher war als bei ingraviden Tieren am 10. Tag und 18. Tag des Zyklus (Allen und Cooper, 1993). Neely et al. (1975) stellten fest, dass bei spontaner Aufrechterhaltung des Gelbkörpers die Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ zwischen Tag 14 und 16 des Zyklus herabgesetzt oder komplett unterdrückt werden kann. Es kommt zu einem verlängerten Diöstrus, welcher mit Veränderungen im Uterus verbunden sein kann. Persistierendes Gelbkörpergewebe spricht auf exogene Zufuhr von $\text{PGF}_{2\alpha}$ an. Eine intrauterine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung an den Tagen 12 oder 13 *post ovulationem* führt zu einer Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und somit zu einer Verkürzung des Zyklus (Neely et al., 1975; Douglas und Ginther, 1975b).

Die Phase der maternalen Erkennung in der Gravidität beginnt etwa acht Tage *post conceptionem*. Infolge einer verminderten Produktion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ kommt es nicht zur Regression des Corpus luteum cyclicum, sondern zur Umbildung zum Corpus luteum graviditatis. Die Signale hierfür gehen vom Embryo aus, welcher niedermolekulare Wirkstoffe synthetisiert, deren Natur noch unbekannt ist (Ababneh et al., 2000). Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen der intrauterinen Mobilität des Embryos zwischen dem 12. und 20. Tag des Zyklus und der Unterbindung der lutealen Regression (McDowell et al., 1988). In der Späträchtigkeit kann es infolge von Endotoxämien, ausgelöst durch beispielsweise gram-negative Bakterien, zu einem plötzlichen Anstieg von $\text{PGF}_{2\alpha}$ kommen, welcher zu Aborten 2 - 3 Tage *post infectionem* führen kann (Kindahl et al., 1991).

Die Auslösung der Geburt geht vom Fetus aus. Präpartal kommt es zur Ausreifung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Die fetale Nebennierenrinde ist reaktiv auf ACTH-Stimulierung, auf welche eine erhöhte Kortisolproduktion folgt. Aufgrund des Gestagenmangels steigt die intrazelluläre Verfügbarkeit von Kalzium in den Myometriumszellen an und gleichzeitig bilden sich vermehrt Gap junctions zwischen den Zellen aus. Infolgedessen steigt die Ansprechbarkeit des Uterus auf Wehen auslösende Hormone wie $\text{PGF}_{2\alpha}$ und Oxytocin. Durch die erhöhte Kortisolfreisetzung wird die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Freisetzung induziert, welche zu einer Oxytocinausschüttung führt (Hoffmann et al., 2005).

In der Reproduktionsmedizin der Stute kommen nicht nur natürliches $\text{PGF}_{2\alpha}$ sondern auch synthetische Derivate zum Einsatz. Diese haben eine längere Halbwertszeit und aufgrund geringerer Dosierungen weniger Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen reichen von leichtem Schwitzen, Anorexie, Diarrhoe bis hin zu Koliksymptomen (Douglas et al., 1974). Die Nebenwirkungen treten in der Regel 15 Minuten *post applicationem* auf und klingen nach etwa einer Stunde ab (Schultz, 1980). Die Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ kann subkutan (Douglas und Ginther, 1975a; Noden et al., 1973), intramuskulär (Allen und Rowson, 1973) oder intrauterin (Noden et al., 1973; Allen und Rawson, 1973) erfolgen. Die intravenöse Applikation sollte vermieden werden, da Kollapsgefahr besteht (Kroker, 2006).

Zu den synthetischen Prostaglandinanaloga, welche bei der Stute zum Einsatz kommen, zählen Cloprostenol, Luprostiol und Tiaprost.

Cloprostenol liegt als Racemat oder Enantiomer vor. Das Enantiomer enthält nur die rechtsdrehende Form, welche eine etwa 3,5-fach höhere biologische Wirksamkeit besitzt (Kroker, 2006). Die Dosisdifferenz zwischen den unterschiedlichen Cloprostenolzusammensetzungen ist beträchtlich, da nur (+)-Cloprostenol luteolytische Wirkung zeigt (Kral et al., 1988). Beretta und Cavalli (2004) stellten an Uteri von Ratten fest, dass (\pm)-Cloprostenol und (+)-Cloprostenol die myometrialen Kontraktionen fördern.

Luprostiol ist ein synthetisches Analog des Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ mit ausgeprägter luteolytischer Wirkung. Die wichtigsten pharmakologischen Effekte von Luprostiol entsprechen denen von $\text{PGF}_{2\alpha}$, sie sind jedoch tierartlich unterschiedlich stark ausgeprägt. Der luteolytische Effekt des synthetischen Analogons ist bei Ratten 10-fach, Hamstern 15 - 30-fach und bei Rindern doppelt so groß wie der des natürlichen $\text{PGF}_{2\alpha}$. Bei Rindern ist die spasmogene Wirkung auf die Uterusmuskulatur analog

zum $\text{PGF}_{2\alpha}$ abhängig vom Zyklusstand. Der größte Anstieg der Kontraktilität erfolgt im Diöstrus und im Proöstrus. Die kontraktilitätsfördernde Wirkung ist insgesamt etwas schwächer als diejenige des natürlichen $\text{PGF}_{2\alpha}$, hält jedoch etwas länger an (Stolla und Schmid, 1990). Die spasmogene Wirkung von Luprostiol auf den Uterus von Ratten ist 5-fach stärker als von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (EMEA, 1997).

Tiaprost ist ein synthetisches Analog des $\text{PGF}_{2\alpha}$ und besitzt starke luteolytische Eigenschaften. Es führt zu einer schnellen Rückbildung des Gelbkörpers und zum Sistieren der sekretorischen Aktivität. Tiaprost wird nach intramuskulärer Injektion schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden beim Pferd ein bis zwei Stunden, bei der Kuh dreißig Minuten und beim Schwein fünfzehn Minuten *post applicationem* gemessen. Bei der Kuh kann nach neunzig Minuten ein zweiter Anstieg der Konzentration beobachtet werden (halb so hoch wie der erste). Die Wirkstoffspiegel fallen bei der Kuh und beim Pferd nach vier Stunden (Blut) bzw. sieben Stunden (Plasma) unter die Nachweisgrenze (EMEA, 1999).

2.2.2 Indikationen und Dosierungen

Bei Säugetieren sind Prostaglandine, insbesondere das $\text{PGF}_{2\alpha}$ in verschiedene reproduktive Prozesse involviert, dazu gehören zum Beispiel Luteolyse, Ovulation, Induktion der Gonadotropinsekretion und Endometritisbehandlung (Aurich, 2002). In der Veterinärmedizin werden überwiegend synthetische $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Analoga, aber auch originäres $\text{PGF}_{2\alpha}$ als Arzneimittel verwendet.

Luteolyse

$\text{PGF}_{2\alpha}$ ist ein luteolytisches Hormon und wird gegen Ende der Gelbkörperphase im Endometrium gebildet. Bei nicht trächtigen Tieren führt es zur Beendigung der Gelbkörperphase und zum Beginn eines neuen Östrus. Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ besitzt eine hemmende Wirkung auf die Progesteronsynthese in den Lutealzellen, reduziert den Blutfluss zum Gelbkörper und stimuliert die Lutealzellen zur vermehrten Oxytocinsekretion. Oxytocin bewirkt seinerseits eine vermehrte Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ aus dem Endometrium, was wiederum auf den Gelbkörper zurückwirkt. Außerdem inhibiert $\text{PGF}_{2\alpha}$ beim Rind die stimulierende Wirkung von LH auf die Synthese von cAMP und hemmt damit ebenfalls die Progesteronsynthese. Über Apoptose, das heißt einen streng regulierten, aktiven Zelltod der Luteal- und

Endothelzellen, kommt es zur strukturellen Rückbildung des Gelbkörpers (Milvae, 2000; Juengel et al., 1993). Die Dauer der Ansprechbarkeit des Corpus luteum für $\text{PGF}_{2\alpha}$ und seine Analoga ist relativ kurz. So kann die Luteolyse bei der Stute ab dem fünften Tag *post ovulationem* eingeleitet werden, während bei Kühen exogen zugefügtes $\text{PGF}_{2\alpha}$ schon nach 4 - 5 Tagen nach der Ovulation eine luteolytische Wirkung zeigt (Douglas und Ginther, 1975b). Zuvor kommt es nur zu einer kurzzeitigen Abnahme der Progesteronkonzentration, welche sich aber schnell wieder regeneriert. Diese Wirkung ist beispielsweise von Nutzen, wenn der Zyklus am Ende der Decksaison verkürzt werden oder für den Embryotransfer synchronisiert werden soll.

Weiterhin wird die luteolytische Wirkung zur Therapie des *Corpus luteum persistens* genutzt. Hierbei zeigt die Stute einen verlängerten Zyklus und keinerlei Rossessymptome. Persistierende Gelbkörper können Folge von mehreren Ursachen sein. Meistens ist es das Auftreten von Zwischenrossefollikeln. Dieser kommt zur Ovulation und luteinisiert so spät, so dass er noch nicht sensibel für die endogene Luteolyse infolge von $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Freisetzung des ersten Rossefollikels ist. Das Corpus luteum bleibt bestehen und es wird weiterhin Progesteron synthetisiert. Infolgedessen kommt die Stute nicht mehr in Rosse. Zum anderen kann der embryonale Fruchttod nach maternaler Erkennung der Gravidität Ursache sein für die Entstehung von persistierenden Gelbkörpern. Der noch aktive Embryo unterdrückt die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese, geht aber kurze Zeit später zugrunde. Außerdem können schwerwiegende Veränderungen des Uterus zum Beispiel bei Endometritis zu einer verminderten oder komplett fehlenden Sekretion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ führen, sodass keine Regression des Gelbkörpers mehr eintritt (Aurich C, 2005; McCue, 1998).

In einer Studie von Douglas und Ginther (1975b) über den Effekt von $\text{PGF}_{2\alpha}$ veranschaulicht im ersten Experiment (20 Ponystuten), dass die Gabe von Prostaglandinen an unterschiedlichen Tagen Einfluss auf das Zwischenzyklusintervall besitzt. Während die unbehandelte Kontrollgruppe ein durchschnittliches Intervall von 25 Tagen aufwies, verkürzte sich das Intervall bei der Gabe von Prostaglandinen 4 und 7 Tage *post ovulationem* erheblich. In einem zweiten Experiment (24 Ponystuten) wiesen Douglas und Ginther (1975b) nach, dass die Art der Applikation, subkutan oder intramuskulär, keinen Einfluss auf die Wirkung ausübt. Bei einer Gabe von 0,75 mg oder 1,25 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ verkürzt sich das interovulatorische Intervall erheblich. Bei der Gabe von 0,25 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ war die

Verkürzung nur unerheblich. Die zur Luteolyse notwendige Dosis ist bei Stuten im Vergleich zu anderen Tierarten sehr niedrig (Tabelle 6) (Douglas und Ginther, 1975). Cuervo-Arango und Newcombe (2009) zeigten in ihrer Studie (316 Stuten), dass Stuten, die eine Östrusinduktion mit 250 µg Cloprostenol-Racemat erhielten, zu Doppel- und Mehrfachovulationen neigten im Vergleich zu Stuten, die keinen Hormonbehandlungen unterzogen wurden. Außerdem wurde ein Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der Applikation sichtbar. Stuten, die innerhalb von sieben Tagen *post ovulationem* behandelt wurden, wiesen eine geringere Fruchtbarkeitsrate im Vergleich zu Stuten, die erst nach mehr als sieben *post ovulationem* eine Injektion erhielten, auf. Die Trächtigkeitsrate zwischen den Gruppen wies keinen signifikanten Unterschied auf.

Tabelle 6: Dosierungen von PGF_{2α} und synthetischen Analoga zur Luteolyse bei der Stute (Zyklusverkürzung, -manipulation und –synchronisation) (i. m. = intramuskulär, i.v. = intravenös, s. c. = subkutan)

Autor, Jahr	Wirkstoff	Applikations-Art	Menge	Anmerkung der Autoren
FDA, 1990	Luprostiol	i. m.	7,5 mg/Tier	Ovulation nach 8,7 Tagen
EMA, 1999	Tiaprost	i. m.	450 µg/Tier	Zur Zyklussynchronisation für den Embryotransfer 2 Applikationen im Abstand von 14 - 18 Tagen
Kroker, 2006	Dinoprost	i. m. / s. c.	1-2 µg/kg	Nicht > 25 mg/Tier Nicht i. v. verabreichen, Kollapsgefahr
	Luprostiol	i. m. / s. c.	15 µg/kg	
	Tiaprost	i. m. / s. c.	1-2 µg/kg	
Cuervo-Arango und Newcombe, (2009)	Cloprostenol (Racemat)	i. m.	250 µg/Tier	Bei sichtbarem Corpus luteum

Endometritisbehandlung und -prophylaxe

Natürliche und synthetische Prostaglandine finden Anwendung in der Endometritisbehandlung und -prophylaxe aufgrund ihrer uterotonischen Wirkung (Brendemuehl, 2001). Prostaglandine erhöhen den intrauterinen Druck innerhalb von zehn Minuten mit einem Peak nach vierzig bis sechzig Minuten *post applicationem* (Goddard und Allen, 1985) und verursachen über fünf Stunden uterine Kontraktionen (Troedsson et al., 1995).

Stuten mit Störungen im Clearancemechanismus nach der Besamung können mit Hilfe von PGF_{2α} und Analoga unterstützt werden (Tabelle 7). Cloprostenol ist besonders bei Stuten mit Lymphstase indiziert. Diese zeigt sich in exzessiven Ödemen im Endometrium oder großen lymphatischen Zysten (LeBlanc, 1997). Diese Stuten sind nur begrenzt oder gar nicht in der Lage Flüssigkeit zu resorbieren. Anhaltende Kontraktionen unterstützen den Lymphfluss und induzieren die Lymphdrainage (LeBlanc, 2003). Natürliche und synthetische Prostaglandine sollten nicht *post ovulationem* angewendet werden, um eine frühzeitige Regression des Gelbkörpers zu vermeiden und den Progesteronspiegel nicht zu senken (Cadario et al., 1995, Brendemuehl, 2001).

Brendemuehl (2001) untersuchte acht Stuten. Jede Stute durchlief jede Versuchsgruppe:

- Gruppe 1: 0,9 %-ige NaCl-Lösung intramuskulär zur Ovulation und 24 Stunden *post ovulationem*,
- Gruppe 2: 250 µg Cloprostenol intramuskulär zur Ovulation und 24 Stunden *post ovulationem*,
- Gruppe 3: 20 I. E. Oxytocin intramuskulär zur Ovulation und 24 Stunden *post ovulationem*,
- Gruppe 4: 20 I. E. Oxytocin intramuskulär zweimal im Abstand von 12 Stunden am Tag der Ovulation und am folgenden Tag.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass Oxytocin und NaCl-Gabe keinen Einfluss auf den Progesteronspiegel ausüben, während die Applikation von Cloprostenol die Progesteronkonzentration vermindert und zu einer verminderten Trächtigkeitsrate führt. Die Trächtigkeit wurde mit Hilfe transrektaler Palpation und sonographischer Untersuchung am 14. Tag *post ovulationem* nachgewiesen. Bei tragenden Stuten wurde die Luteolyse mit Hilfe von 250 µg Cloprostenol intramuskulärer Gabe eingeleitet, um die Trächtigkeit abzubrechen.

Nie et al. (2002) untersuchten die Wirkung von Oxytocin (20 I. E. intramuskulär 4 Stunden *post inseminationem* alle sechs Stunden bis zwei Tage *post ovulationem*) und dem Racemat von Cloprostenol (vier Stunden *post inseminationem* 250 µg Cloprostenol intramuskulär alle 24 Stunden zweimal) nach Applikation *post ovulationem*. Dabei zeigte sich keine Differenz in der Trächtigkeitsrate zwischen beiden Behandlungsgruppen. Im Gegensatz zu Brendemuehl (2001) stellten Nie et al. (2002) keinen Einfluss auf die Trächtigkeitsrate fest, trotz geringem Abfall des Progesteronspiegels. Die Trächtigkeitsuntersuchung der 37 Stuten fand am 15. Tag *post ovulationem* mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung statt. Combs et al. (1995) untersuchten, ob PGF_{2α}, Cloprostenol und Fenprostalen einen Einfluss auf die uterine Clearance haben, sowohl bei genitalgesunden Stuten als auch bei Stuten mit verminderter Clearance und stellten fest, dass die zuverlässigste Wirkung von Cloprostenol in Bezug auf Kontraktionsstärke und –dauer, insbesondere auch bei Stuten mit vermindertem Clearancemechanismus ausgeht.

Tabelle 7: Dosierungen von natürlichen Prostaglandin und synthetischen Analoga zur Endometritisbehandlung und –prophylaxe bei der Stute (i. m. = intramuskulär; s. c. = subkutan)

Autor, Jahr	Wirkstoff	Applikationsart	Menge	Applikationsfrequenz
Goddard und Allen, 1985	Dinoprost	i. m.	2,5 mg/Tier	Kontraktionsmaximum nach 20 Minuten danach zügiger Abfall Langandauernde Kontraktionen über 5 Stunden
	Cloprostenol	i. m	75 µg/Tier	
Combs et al., 1995	Dinoprost	i. m.	5 mg/Tier	Keine konsistente Clearanceerhöhung Nachhaltige Zunahme des intrauterinen Druckes Inkonstante Clearanceerhöhung, langsame Anflutung nach subkutaner Applikation
	Cloprostenol	i. m.	2 mg/Tier	
	Fenprostalen	s. c.	250 µg/Tier	
Watson, 2000	Dinoprost	i. m.	10 mg/Tier	
Brendemuehl, 2001	Cloprostenol (Racemat)	i. m.	250 µg/Tier	Progesteronabfall und geringere Trächtigkeitsrate nach der Applikation <i>post ovulationem</i>
Nie et al., 2002	Cloprostenol (Racemat)	i. m.	250 µg/Tier 2 x in 24 Stunden	Progesteronabfall, keine Reduktion der Trächtigkeitsrate
LeBlanc, 2003	Cloprostenol (Racemat)	i. m.	250 µg/Tier	Bei Post-breeding-induced-endometritis

Abort- und Geburtseinleitung

Die Abort- und Geburtseinleitung findet beim Pferd äußerst selten statt. Mit Hilfe von natürlichen und synthetischen Prostaglandinen und ihrer uterotonischen Wirkung kann eine Geburt eingeleitet werden (Tabelle 8). Nachteil ist, dass die Behandlung nicht sofort zu regelmäßigen Wehen führt, sondern initial zu einer Dauerkontraktur der Gebärmutter. Daraufhin kann es zu einer Minderdurchblutung der Gebärmutter kommen und das Fohlen kann geschädigt werden. Erst nach etwa drei bis fünf Stunden setzen regelmäßige Wehen ein (Aurich C, 2005). Bei fortgeschrittener Trächtigkeit ist daher die Applikation von Oxytocin vorzuziehen. Bei Fehlbelegung, Zwillingsschwangerschaft oder ungewollten Bedeckungen zu Beginn der Trächtigkeit ist die Anwendung von Prostaglandinen unproblematisch. Aufgrund der geringen Fruchtgröße werden keine starken Wehen benötigt.

Tabelle 8: Dosierungen von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und synthetischen Analoga zur Aborteinleitung beim Pferd (i. m. = intramuskulär)

Autor, Jahr	Wirkstoff	Applikationsart	Menge	Applikationsfrequenz
FDA, 1990	Luprostiol	i. m.	7,5 mg/Tier	Vor 36. Trächtigkeitstag; Abort erfolgt nach etwa 4 Tagen Vor dem 130. Trächtigkeitstag, Abort erfolgt innerhalb von sieben Tagen, ggfs. mehrere Behandlungen notwendig
Smith, 2007	Cloprostenol	i. m.	375 μg /Tier	Nicht vor 330 Trächtigkeitstag, ggfs. mehrere Behandlungen

3 Material und Methode

3.1 Probanden

Die Untersuchungen fanden in der Decksaison 2009 von April bis August statt. Insgesamt wurden in der Decksaison 2009 auf dem Gestüt Birkhof 84 Stuten, die zur Besamung vorstellt wurden, in die Studie aufgenommen.

Das Alter der Stuten lag zwischen 3 und 21 Jahren (Durchschnitt 11,5 Jahre). Es handelte sich ausschließlich um Warmblutstuten. Genauere Angaben zur Einteilung in die Altersklassen finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Anamnestische Angaben zu den untersuchten Stuten

Stuten	Alter 3 - 10 Jahre	Alter 11 - 17 Jahre	Alter 18 - 21 Jahre	Gesamt -zahl
Maidenstuten	7	17	0	24
Stuten mit Fohlen	3	4	2	9
Güste Stuten	2	15	6	23
Ein- oder mehrjährig nicht besamte Stuten	4	16	7	27
Stuten mit Trächtigkeits- problemen	0	0	1	1

3.2 Versuchsgruppen

Die Stuten wurden in zwei Gruppen unterteilt (Gesunde Stuten (Gruppe 1) und Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2)).

Gruppe Genitalgesunde Stuten (Gruppe 1):

Einschlusskriterien: - östrische Stuten in der ersten Besamungsrosse der Saison

- Besamung mit Frischsamen mit einer Lagerungsdauer von maximal 12 Stunden auf einer Rollbank bei 5 – 7°C
 - Besamung in einem Zeitfenster von 36 Stunden vor bis 8 Stunden nach der Ovulation
- Ausschlusskriterien:
- uterine Flüssigkeitsansammlungen
 - Endometriumszysten
 - anamnestisch erhobene Hinweise auf Subfertilität
 - Endometritis
 - Ovarerkrankungen (verzögerte Ovulation, anovulatorische Follikel, Corpus luteum Insuffizienz)
 - Besamung mit subfertilen Hengsten
 - Stuten mit drei oder mehr Inseminationen in dieser Rosse

Die genitalgesunden Stuten der Gruppe 1 wurden ab einer Follikelgröße von 3,5 cm Durchmesser mit 1500 I. E. hCG intravenös behandelt (Ovogest[®], Intervet) und 24 Stunden später besamt. Die folgende Behandlung erfolgte einmalig vier Stunden *post inseminationem*. Es wurden vier verschiedene Behandlungsprotokolle durchgeführt:

Gruppe 1.1: Oxytocin 10 I. E. intramuskulär (Oxytocin[®], Albrecht)

Gruppe 1.2: Dinoprost 5 mg (Dinolytic[®], Pfizer) intramuskulär

Gruppe 1.3: Cloprostenol (Racemat) 250 µg (Estrumate[®], Intervet) intramuskulär

Gruppe 1.4: 5 ml 0,9 %-ige NaCl-Lösung (Braun) intramuskulär

Jede Stute wurde nach dem Zufallsprinzip einer der vier Gruppen zugeordnet.

Zeitpunkt Null entspricht dem Zeitpunkt der Medikamentengabe vier Stunden *post inseminationem*. Die darauffolgenden Untersuchungen erfolgten 15, 60, 360 und 1440 Minuten nach der Medikamentenapplikation.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Gesamtdurchmesser des Uterus
- Wanddicke des Uterus
- Flüssigkeitsdurchmesser im Uterus

Dabei wurde der Uterus in acht Lokalisationen unterteilt: Spitze links, Mitte links, Bifurkation links, kraniales Corpus, kaudales Corpus, Bifurkation rechts, Mitte rechts, Spitze rechts (Abbildung 8). An jeder Lokalisation wurden die oben aufgeführten Parameter erhoben. Die Uteruskontraktilität wurde nur am rechten Horn gemessen.

Gruppe Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2):

- | | | |
|----------------------|---|--|
| Einschlusskriterien: | - | östrische Stuten |
| | - | Stuten mit uteriner Flüssigkeit von über 1 cm Durchmesser (sonographisch gemessen) |
| | - | Insemination aller Stuten nach der Behandlung |
| Ausschlusskriterien: | - | Stuten mit hyperechogenem Uterusinhalt Grad I und II |
| | - | Insemination innerhalb des 24-stündigen Behandlungs- und Untersuchungsintervalls |

Die pathologischen Uterusbefunde der Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance wurden zu definierten Zeitpunkten (0, 15, 60, 360, 1440 Minuten) zu den Behandlungen erhoben. Zeitpunkt Null entspricht dem Zeitpunkt der Erstvorstellung und Medikamentenapplikation. Hierbei wurden die gleichen Parameter an den gleichen Stellen am Uterus erfasst wie bei den genitalgesunden Stuten. Die Besamung erfolgte nach Abschluss des 24-stündigen Untersuchungsintervalls einmalig in derselben Rosse.

Die Stuten wurden in 3 Gruppen unterteilt:

Gruppe 2.1: Oxytocin 10 I. E. (Oxytocin[®], Albrecht) intramuskulär

Gruppe 2.2: Dinoprost 5 mg (Dinolytic[®], Pfizer) intramuskulär

Gruppe 2.3: Cloprostenol (Racemat) 250 µg (Estrumate[®], Intervet) intramuskulär

3.3 Untersuchungsverfahren

3.3.1 Gynäkologische Untersuchung

Von jeder Stute wurde zunächst eine gynäkologische Anamnese erhoben. Anschließend wurde das Tier gynäkologisch untersucht (Tabelle 10). Die gynäkologische Untersuchung fand modifiziert nach Götze (1949) statt.

Die sonographische Untersuchung wurde mit einem Ultraschallgerät SSD-210 DX-II der Marke Aloka und einem 5 MHz Rektalschallkopf durchgeführt.

Tabelle 10: Datenerhebung im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung:

Gynäkologische Untersuchung	Erfasste Daten
Anamnese	Alter Anzahl an Fohlen Dauer der Günstzeit Ergebnisse vorheriger Trächtigkeitsuntersuchungen Besonderheiten
Äußerlich sichtbarer Ausfluss	Vorhanden Nicht vorhanden
Uterus	Flüssigkeitsansammlungen: Ort und Menge Uteruszysten Uterines Ödem Größe Kontraktion Symmetrie
Ovarbefund	Größe des Ovars (cm) Größe des dominanten Follikels (cm) Konsistenz des dominanten Follikels

Daraufhin erfolgte die Einteilung der Stuten in kranke und gesunde Stuten in je eine Behandlungsgruppe.

Die Uterusgröße wurde anhand der rektalen Palpation ermittelt und in folgende Größen eingeteilt:

- 1 umfassbar
- 2 abgrenzbar
- 3 nicht abgrenzbar

Der äußerlich sichtbare Ausfluss wurde nach der Behandlung festgehalten. Es wurde unterteilt in:

- 0 kein Ausfluss
- 1 Ausfluss vorhanden.

3.3.2 Trächtigkeitsuntersuchungen

Die Trächtigkeitsuntersuchung erfolgte sonographisch durch Darstellung der Fruchtanlage am 16. bis 18. Tag *post ovulationem* entweder auf dem Gestüt oder durch den Haustierarzt.

3.3.3 Messung der uterinen Kontraktilität

Die Dokumentation der Uteruskontraktilität erfolgte sonographisch nach Pansegrau et al. (2008) in der Mitte des rechten Uterushorns über einen Zeitraum von einer Minute. Es wurde die Anzahl der Kontraktionen und die Stärke der Kontraktionen gemessen. Die Stärke der Kontraktionen wurde in 0 (keine Kontraktionen) bis 4 (starke rhythmische Kontraktionen) unterteilt. Die Messung der uterinen Kontraktilität fand bei Stuten zu den oben angegebenen Zeitpunkten statt.

3.3.4. Beurteilung der Flüssigkeitsfüllung

Die Beurteilung der Flüssigkeit erfolgte ultrasonographisch. Die Einteilung fand nach McKinnon et al. (1987) in vier Graden abhängig von der Echogenität statt. Grad 1 (siehe Abbildung 3) stellt sich im Ultraschall hyperechogen dar. Grad 4 (Abbildung 7) dagegen stellt sich anechogen dar.

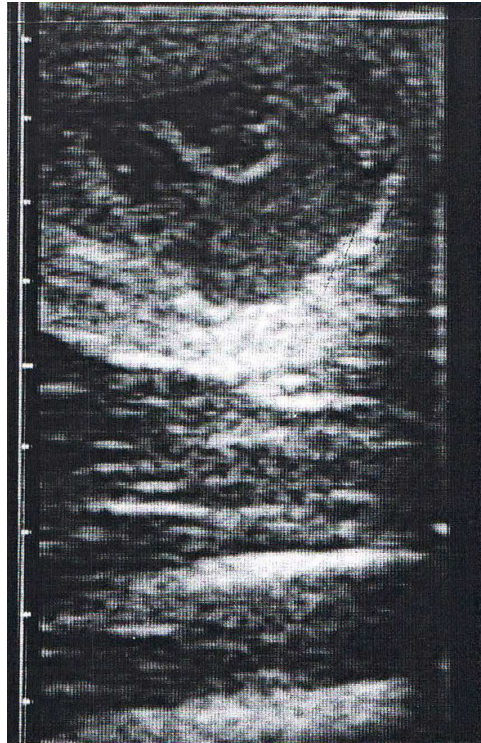


Abbildung 3: Ultrasonographische Darstellung intrauteriner Flüssigkeit Grad 1, stark hyperechogen (McKinnon et al., 1987)

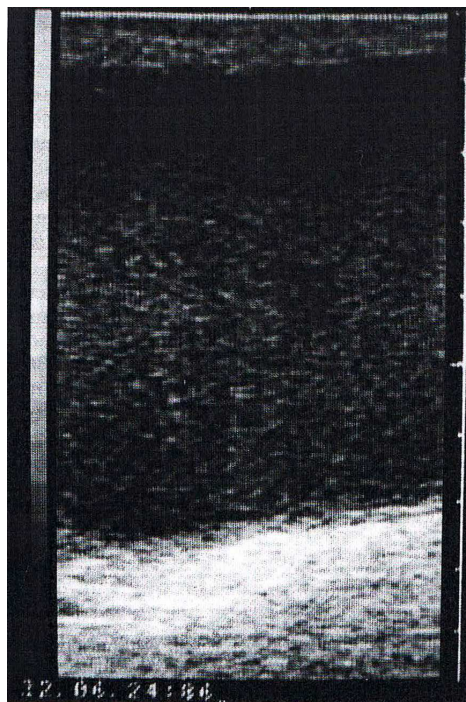


Abbildung 4: Ultrasonographische Darstellung intrauteriner Flüssigkeit Grad 2, hyperechogen oder semiechogen (McKinnon et al., 1987)

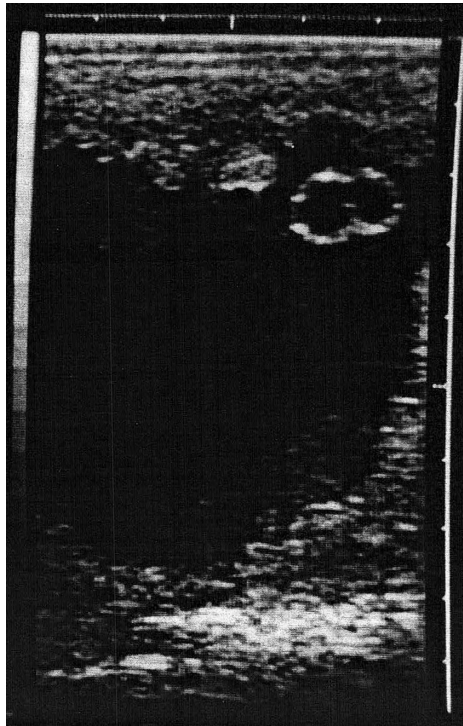


Abbildung 5: Ultrasonographische Darstellung intrauteriner Flüssigkeit Grad 3, hypoechogen (McKinnon et al., 1987)

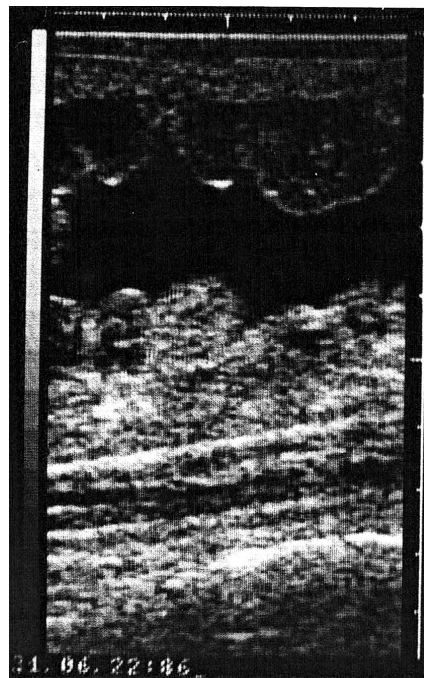


Abbildung 6: Ultrasonographische Darstellung intrauteriner Flüssigkeit Grad 4, anechogen (McKinnon et al., 1987)

Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance, deren Uterusinhalt Grad eins und zwei aufwiesen, wurden nicht in die Studie einbezogen.

3.3.5 Bakteriologische Untersuchung

Vor jeder Probenentnahme wurde das äußere Genitale trocken und mit einer desinfizierenden Lösung (Cutasept®, Bode Chemie GmbH, Hamburg) gereinigt. Für die Tupferprobenentnahme wurde das Entnahmesystem der Fa. Minitüb (Tiefenbach) verwendet. Die doppeltgeschützten Tupfer waren einzeln verpackt. Die äußere Hülle wurde unter manueller Kontrolle in die Zervix eingeführt, dort die innere Hülle durch die Kappe gestoßen und anschließend der Wattetupfer in die Gebärmutter vorgeschoben. Nach Kontakt mit dem Endometrium wurde der Tupfer in umgekehrter Reihenfolge des Einfuhrprozesses entnommen. Der Tupfer wurde nach Entnahme aus der Innenhülle in das AMIES®-Transportmedium (MEUSS S.r.l., Piove di Sacco, Italien) verbracht.

Die Tupfer wurden an folgende Einrichtungen zur Untersuchung verschickt:

- Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart -Bakteriologie- Schafland 3/3, 70736 Fellbach
- Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus-Liebig- Universität Gießen, Frankfurter Str. 85-89, 35392 Gießen
- Vetmed Labor IDEXX GmbH, Mörikestr 28/3, 71636 Ludwigsburg

Die Befunde der bakteriologischen Untersuchungen wurden in positive (1) und negative (0) Ergebnisse unterteilt.

3.3.6 Zytologische Untersuchung

Die Entnahme der zytologischen Probe erfolgte mit dem CytologyBrush® (Fa. Minitüb, Tiefenbach) auf gleiche Weise wie die bakteriologische Tupferprobenentnahme. Durch vorsichtiges Drehen des Bürstchens in der Gebärmutter wurden die Zellen aufgenommen. Nach Entfernung aus der Gebärmutter wurde das Bürstchen auf einem Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet. Daraufhin erfolgte eine Färbung mit einer Schnellfärbemethode. Hierzu wurde das Hemacolor®-Färbeset verwendet (Fa. Merck, Darmstadt), welches

auf der molekularen Wechselwirkung zwischen Eosin G und einer Azur B-DNA-Komplex-Wechselwirkung beruht. Die Objektträger wurden hierzu mehrmals in die Behältnisse mit der jeweiligen Lösung getaucht:

- Lösung 1 Fixierlösung 6 x 1 Sekunde
- Lösung 2 Farbreagenz, rot 6 x 1 Sekunde
- Lösung 3 Farbreagenz, blau 6 x 1 Sekunde.

Reste der Lösungen wurden vorsichtig mit Leitungswasser abgespült. Anschließend wurde erneut luftgetrocknet und danach ein Deckgläschen (24 x 50 mm, Fa. VWR®, Darmstadt) mit Hilfe eines Eindeckmittels (Entellan®, Merck, Darmstadt) aufgeklebt. Die Beurteilung erfolgte lichtmikroskopisch bei 200facher Vergrößerung mit dem Lichtmikroskop Ortholux (Fa. Leica, Wetzlar). Es wurde folgende Unterteilung vorgenommen (Ricketts und Mackintosh, 1987):

- 0 < 5 % neutrophile Granulozyten
- 1 > 5 % neutrophile Granulozyten

3.3.7 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Medikamente wurden in Schwitzen, Diarrhoe, Unruhe, Koliksymptome unterteilt. Es wurde zwischen Nebenwirkungen vorhanden (1) und nicht vorhanden (0) unterschieden.

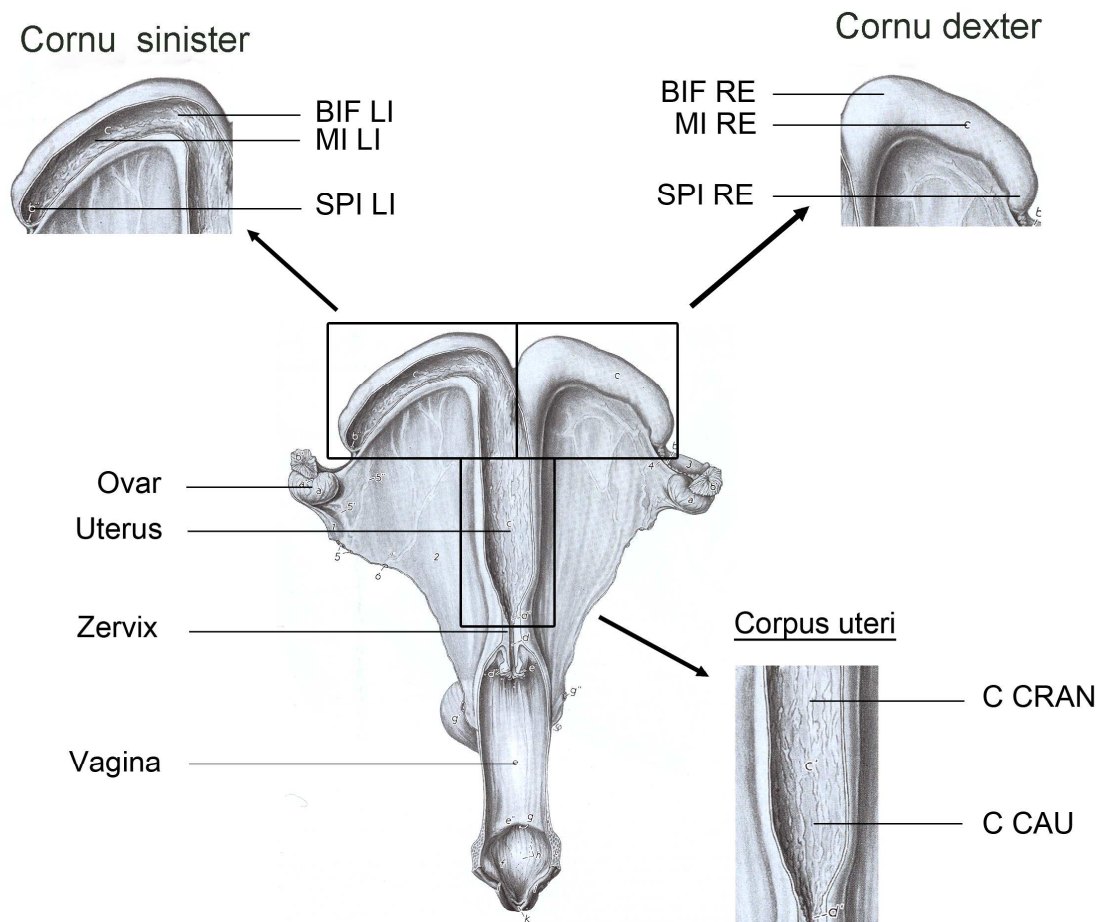


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Messpunkte im Genitaltrakt der Stute, modifiziert nach Leiser (1999) (BIF LI = Bifurkation links, MI LI = Mitte des linken Uterushorns, SPI LI = Spitze des linken Uterushorns, BIF RE = Bifurkation des rechten Horns, MI RE = Mitte des rechten Horns, SPI RE = Spitze des rechten Horns, C CAU = kaudales Corpus uteri, C CRAN kraniales = Corpus uteri)

3.4 Statistische Methoden

Die Daten wurden unter Verwendung des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft® Office Excel 2007 (Microsoft Corporation) verwaltet. Zur statistischen Beschreibung der Daten wurden arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und Stichprobenumfänge berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Die Angaben des Mittelwerts und der Standardabweichung erfolgte in der Regel bis auf zwei Stellen hinter dem Komma.

Bei allen Tests wurden die Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant gewertet.

Der Fisher-Test wurde für die statistische Auswertung des Vorkommens von Ausfluss, Nebenwirkungen, Uterustupfern, Keimzusammensetzung, Zytologien und die Trächtigkeitsrate verwendet.

Für die Berechnung der Kontraktion wurde im Zeitvergleich der Wilcoxon-Test und im Gruppenvergleich der Kruksal-Wallis-Test verwendet.

Zur Prüfung der Korrelation zwischen den Zeit- und Gruppenvergleichen der Uterusparameter Durchmesser, Wanddicke und Flüssigkeit im Lumen kamen der Chi-Quadrat-Test und der Friedmann-RangsummenTest zum Einsatz. Bei der statistischen Bearbeitung der Daten wurde die Hilfe Daniel Althaus hinzugezogen und das Statistikprogramm R, Version 2.8.1 (2008-12-22, Copyright (C) 2008 The R Foundation for Statistical Computing, ISBN 3-900051-07-0) verwendet.

Folgende Fragen sollten durch die Datenauswertung beantwortet werden:

- Zeigt sich ein Unterschied in der Trächtigkeitsrate zwischen genitalgesunden Stuten und Stuten mit gestörter uteriner Clearance?
- Gibt es bei genitalgesunden Stuten Unterschiede in der Trächtigkeitsrate zwischen den vier unterschiedlichen Behandlungsgruppen: Oxytocin, Dinoprost, Cloprostenol und der Kontrollgruppe (0,9 % -ige Kochsalzlösung)?
- Sind bei gesunden Stuten signifikante Unterschiede in den erhobenen Uterusparametern zu den verschiedenen Zeitpunkten zwischen den vier Behandlungsgruppen nachweisbar?
- Treten signifikante Unterschiede beim Auftreten von Nebenwirkungen bei den gesunden Stute zwischen den Medikationsgruppen Oxytocin, Dinoprost oder Cloprostenol auf?
- Gibt es bei Stuten mit verminderter uteriner Clearance Unterschiede in der Trächtigkeitsrate zwischen den unterschiedlichen Medikationsgruppen: Oxytocin, Cloprostenol, Dinoprost?
- Sind bei Stuten mit eingeschränkter uteriner Clearance signifikante Unterschiede in den erhobenen Uterusparametern zu den verschiedenen Zeitpunkten zwischen den Behandlungsgruppen Oxytocin, Dinoprost und Cloprostenol nachweisbar?

- Kommen bei den Stuten mit unzureichender uteriner Clearance signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den drei Behandlungsgruppen vor?

4 Ergebnisse

4.1 Angaben zum Stutenkollektiv und der gynäkologischen Untersuchung

Es wurden 84 Stuten, von den 44 Stuten intrauterine Flüssigkeitsansammlungen zeigten, in die Studie aufgenommen. Davon führten 9 Stuten (11 %) ein Fohlen bei Fuß, 27 Stuten (32 %) waren ein- oder mehrjährig nicht besamt worden. Bei 24 Stuten (29 %) handelte es sich um Maidenstuten und 33 Stuten (27 %) waren güt. Eine weitere Stute (1,19 %), die vorberichtlich Trächtigkeitsprobleme zeigte, ergänzte das Kollektiv (Tabelle 11).

Tabelle 11: Anamnestische Angaben zu den untersuchten Stuten (n = 84)

	Fohlenführende Stuten	Maiden- Stuten	Güste Stuten	Stuten mit Trächtigkeits- Problemen	Ein- oder mehrjährig nicht besamte Stuten
Anzahl Stuten	9	24	23	1	27

Die Stuten wurden zunächst in gynäkologisch gesunde (Gruppe 1) und Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2) eingeteilt. Die gesunden Stuten wurden in vier Untergruppen unterteilt: Oxytocin- (1.1), Dinoprost- (1.2), Cloprostenol- (1.3) und Kontrollgruppe (1.4). Die Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance wurden in die Gruppen Oxytocin- (2.1), Dinoprost (2.2) und Cloprostenol verteilt (2.3) (Abbildung 8).

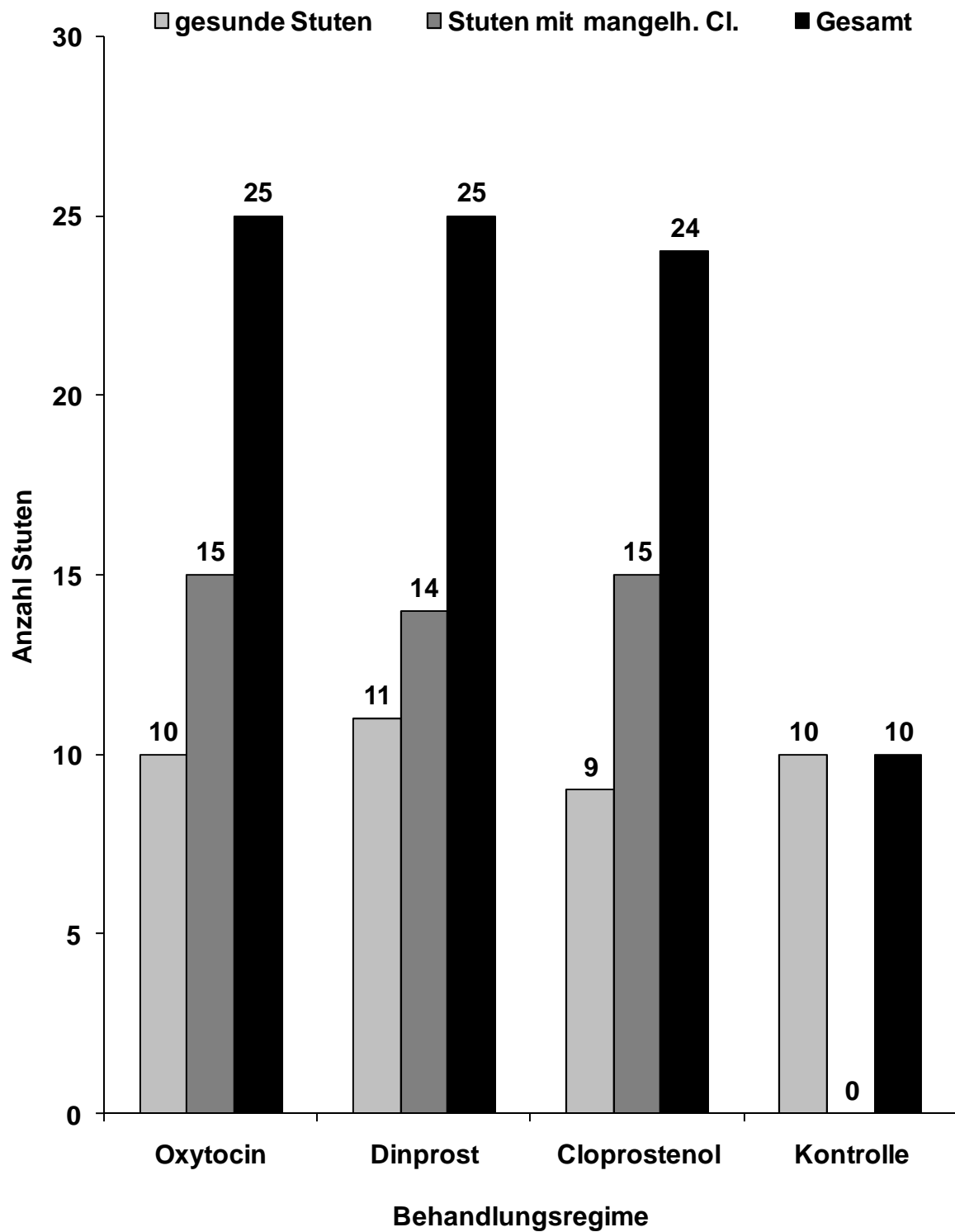


Abbildung 8: Anzahl der Stuten in den Gruppen 1 (gesunde Stuten) und 2 (Stuten mit intrauteriner Flüssigkeitsansammlung) (n = 84)

Die Verteilung der Stuten unter anamnestischen Gesichtspunkten befindet sich in Tabelle 12 und 13.

Die Verteilung der Stuten auf Altersklassen befindet sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Verteilung der Stuten in Gruppe 1 und 2 in verschiedene Altersklassen

	3 – 10 Jahre	11 - 17 Jahre	18 – 21 Jahre
Gruppe 1	13 (15 %)	22 (26 %)	5 (6 %)
Gruppe 2	3 (4 %)	29 (35 %)	12 (14 %)
Gesamt	16 (19 %)	51 (61 %)	17 (20 %)

Insgesamt zeigten 25 % aller Stuten (n = 21) vaginalen Ausfluss, davon waren zwölf Stuten in Gruppe 1 und neun Stuten in Gruppe 2. Der Unterschied in der Anzahl der Stuten mit Ausfluss zwischen den Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vorkommen vaginalen Ausflusses bei den Stuten in den Gruppen 1 und 2 (n = 84)

Gruppe	1.1	1.2	1.3	1.4	2.1	2.2	2.3	Gesamt
Ausfluss vorhanden (%)	5 (6 %)	5 (6 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	4 (5 %)	1 (1 %)	4 (5 %)	21 (25 %)
Kein Ausfluss (%)	5 (6 %)	6 (7 %)	8 (10 %)	9 (11 %)	11 (13 %)	13 (15 %)	11 (13 %)	63 (75 %)

Von insgesamt 84 Stuten wurde bei 33 % (n = 28) das Vorhandensein von Bakterien in der Uterustupferprobe nachgewiesen (Abbildung 9, Tabelle 14). Stuten mit bakteriologischem Befund und ohne uterine Flüssigkeit erfüllen weder die

Einschlusskriterien für Gruppe 1 noch für Gruppe 2 und wurden somit von der Studie ausgeschlossen.

Bei 64 % der Stuten aus Gruppe 2 ist ein mikrobiologischer Befund nachweisbar. Die Verteilung der Stuten mit positivem Uterusbefund auf die Gruppen 2.1 bis 2.3 befindet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Absolute Häufigkeit der Stuten aus Gruppe 2 mit bakteriologischem Befund in Uterustupferproben (n = 28)

Gruppe	2.1 (Oxytocin)	2.2 (Dinoprost)	2.3 (Cloprostenol)
Anzahl Stuten (%)	12 (43 %)	7 (25 %)	9 (32 %)

Von den Stuten mit positivem bakteriologischem Befund konnte bei acht Stuten neutrophile Granulozyten in der exfoliativen Uterus-Zytologie nachgewiesen werden (Tabelle 15). Dieser Befund wurde am häufigsten in der Gruppe 2.1 gefunden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung der Stuten mit positiver Zytologie auf die Behandlungsgruppen 2.1 bis 2.3 (n = 8)

Gruppe	2.1 Oxytocin	2.2 Dinoprost	2.3 Cloprostenol
Anzahl Stuten (%)	5 (18 %)	2 (7 %)	1 (4 %)

Bei der überwiegenden Anzahl der Stuten mit positivem bakteriologischem Befund gelang kein Nachweis von neutrophilen Granulozyten in der Zytologie (Tabelle 16).

Tabelle 16: Verteilung der Stuten aus Gruppe 2 mit bakteriologischem (BU) und zytologischen Befund (ZU) (n = 44)

	BU Positiv	BU negativ	ZU positiv	ZU negativ
Anzahl Stuten	28	16	8	36

Im Fisher-Test zeigt sich, dass *Escherichia coli* und β -hämolyisierende Streptokokken signifikant häufiger nachgewiesen werden als die anderen Keimarten ($p < 0,05$) (Abbildung 9).

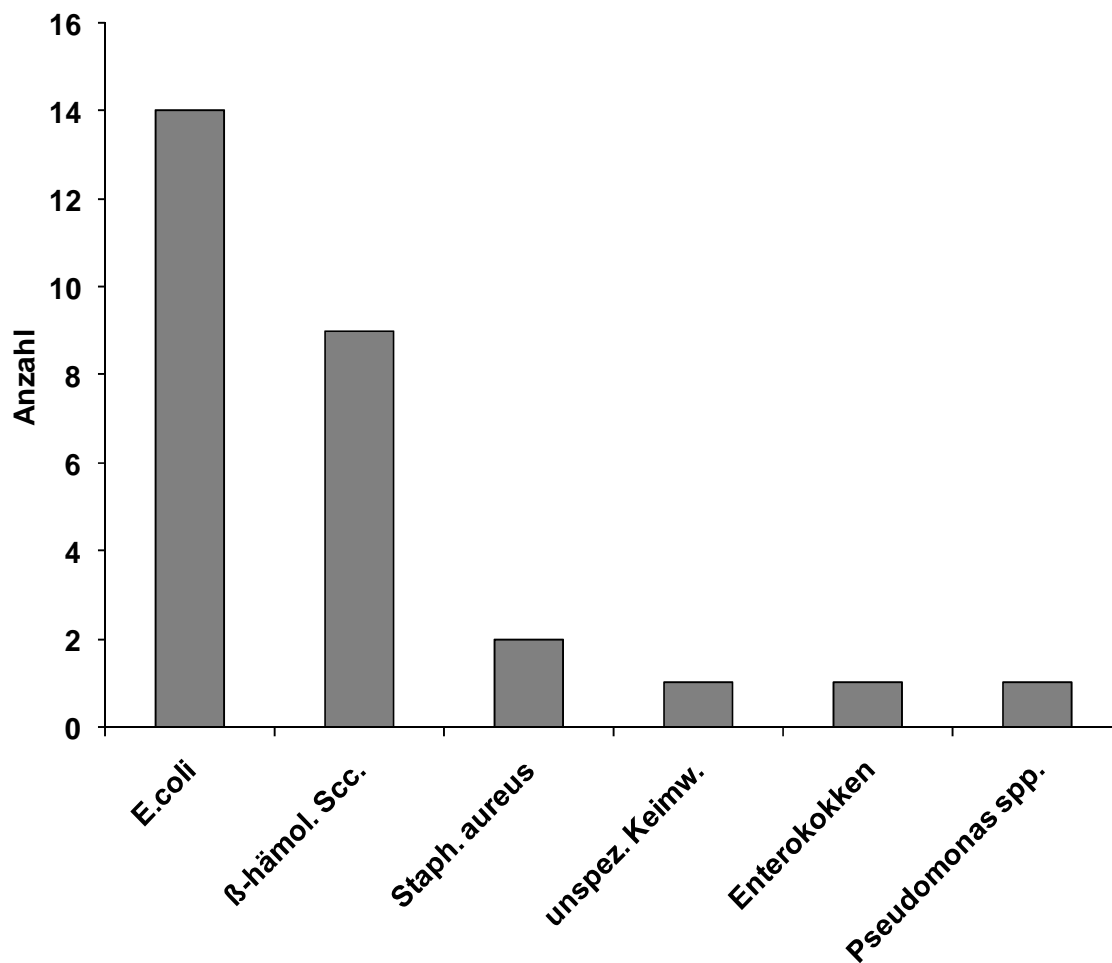


Abbildung 9: Absolute Häufigkeit der nachgewiesenen Keimarten in positiven Uterustupferproben bei Stuten in Gruppe 2 (n = 28) (E. = Escherichia, hämol. = hämolysierend, Scc. = Streptokokken, Staph. = Staphylokokken, unspez. = unspezifisch, Keimw. = Keimwachstum, spp. = Subspezies)

4.2 Trächtigkeitsrate der gesunden Stuten (Gruppe 1) und der Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2) unabhängig von der Behandlung

Bei 26 Stuten (31 %) konnte zwischen dem 16. und 18. Tag nach der Besamung sonographisch eine Trächtigkeit festgestellt werden (Tabelle 17). Davon waren 15 Stuten in Gruppe 1 und 11 Stuten in Gruppe 2.

Es gibt somit keinen signifikanten Unterschied in der Trächtigkeitsrate zwischen genitalgesunden Stuten und Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance ($p > 0,05$).

Tabelle 17: Anzahl der tragenden und nicht-tragenden Stuten (n = 84)

	Gesunde Stuten (Gruppe 1)	Stuten mit mangelhafter Clearance (Gruppe 2)
Anzahl tragender Stuten (% pro Gruppe)	15 (18 %)	11 (13 %)
Anzahl nicht-tragender Stuten (% pro Gruppe)	25 (30 %)	33 (39 %)
Gesamtanzahl	40 (48 %)	44 (52 %)

Die Trächtigkeitsrate ist in der Altersspanne von 11 bis 17 Jahren sowohl bei den genitalgesunden (Gruppe 1) als auch bei den Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2) mit einer Anzahl von je acht Tieren am höchsten (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Tabelle 17). Die geringste Trächtigkeitsrate wiesen die 18 - 21 jährigen Stuten auf. In dieser Altersklasse befand sich sowohl in der gesunden als auch in der Gruppe mit mangelhafter uteriner Clearance nur eine Stute mit positivem Trächtigkeitsergebnis (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Tabelle 18). Je älter eine Stute ist, desto geringer ist ihre Chance tragend zu werden. Jedes Jahr verringert sich das Chancenverhältnis um den Faktor 0,87. Je kleiner der Faktor desto geringer wird die Wahrscheinlichkeit, dass eine Stute tragend wird.

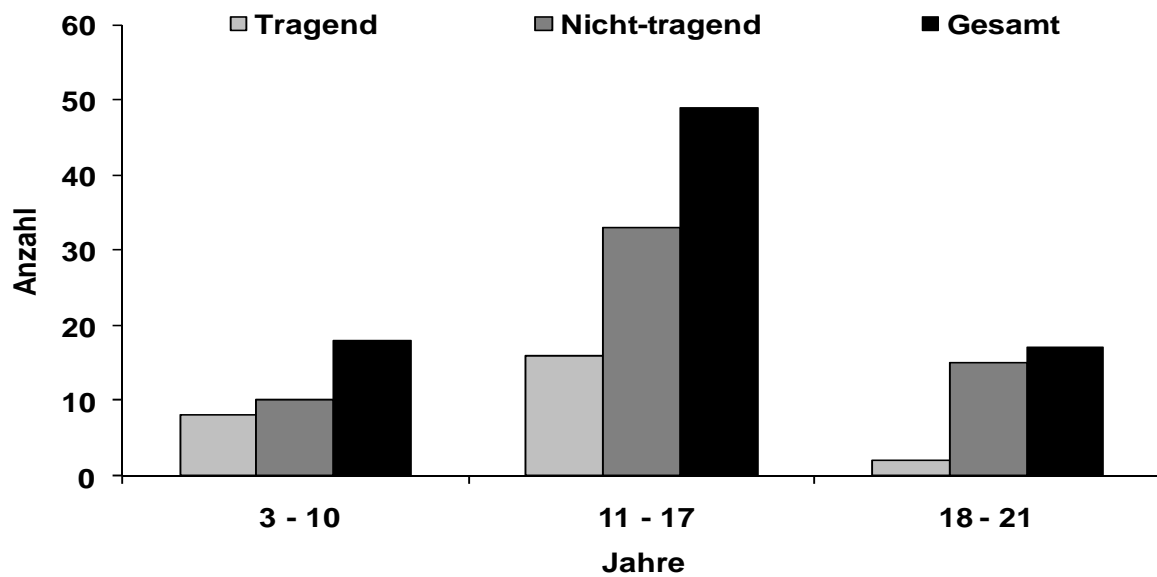


Abbildung 10: Absolute Häufigkeit der tragenden und nicht-tragenden Stuten eingeteilt nach Altersklassen (n = 84)

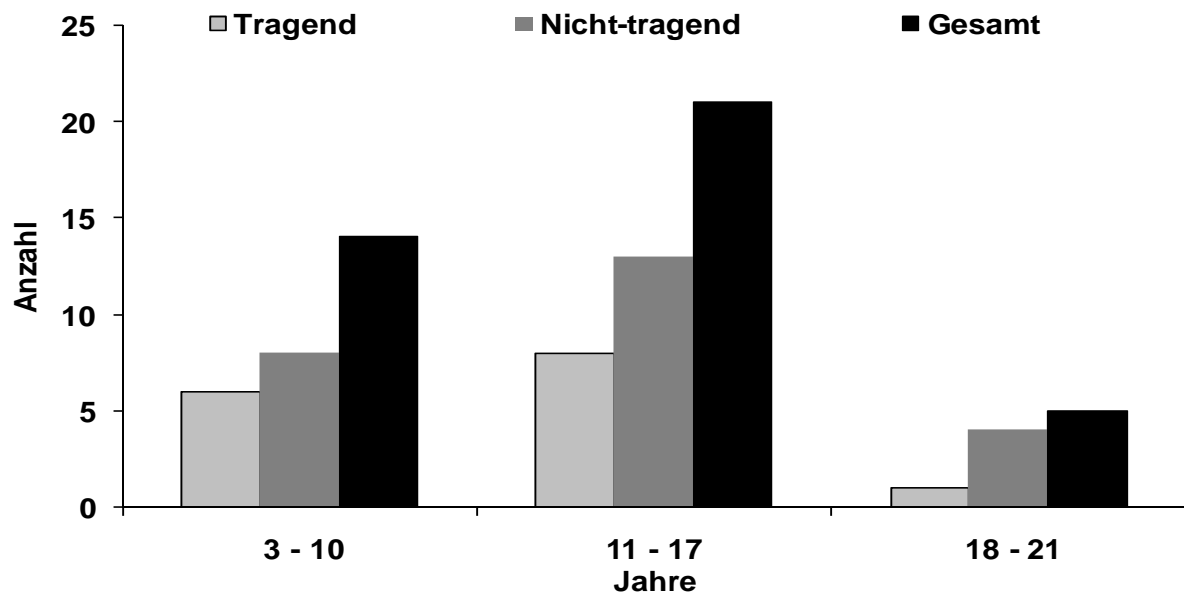


Abbildung 11: Absolute Häufigkeit der Stuten aus Gruppe 1 (n = 40) mit positivem und negativem Trächtigkeitsergebnis eingeteilt nach Altersklassen

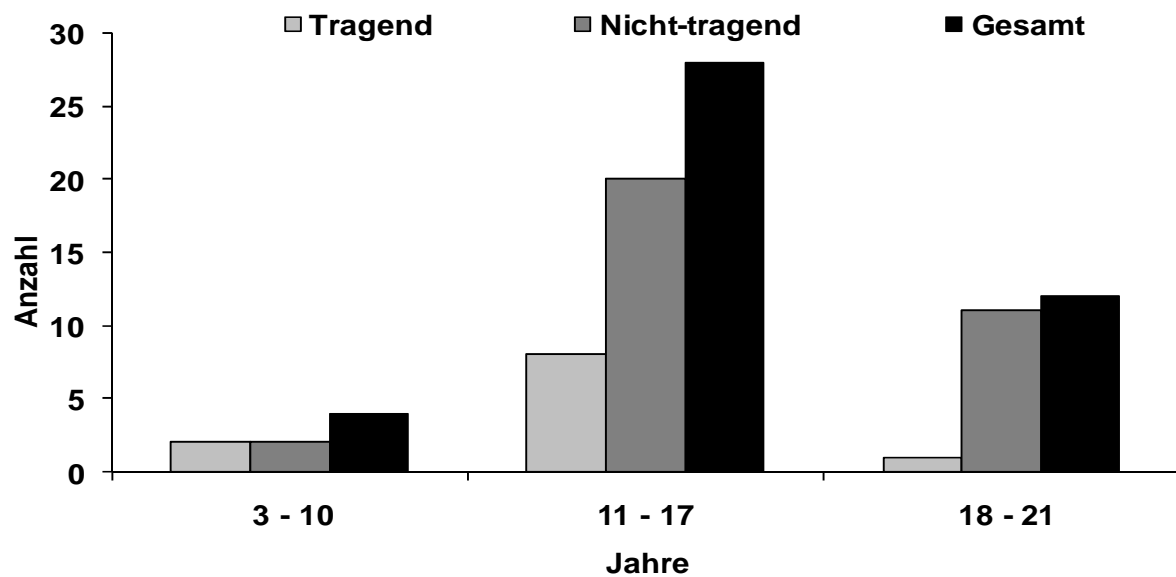


Abbildung 12: Absolute Häufigkeit der Stuten in Gruppe 2 (n = 44) mit positiver und negativer Trächtigkeitsuntersuchung eingeteilt nach Altersklassen

Tabelle 18: Anzahl gravider und ingravider Stuten (n = 84) aus Gruppe 1 und 2 eingeteilt nach Altersklassen

	3 - 10 Jahre	11 – 17 Jahre	18 – 21 Jahre
Gruppe 1			
Tragend	7 (6 %)	8 (10 %)	1 (1 %)
Nicht-tragend	8 (10 %)	13 (15 %)	4 (5 %)
Gruppe 2			
Tragend	2 (2 %)	8 (10 %)	1 (1 %)
Nicht-tragend	2 (2 %)	20 (24 %)	11 (13 %)
Gesamt	18 (21 %)	49 (59 %)	17 (20 %)

4.3 Trächtigkeitsrate der gesunden Stuten (Gruppe 1) abhängig von der medikamentösen Behandlung

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$) (Abbildung 13, Tabelle 19).

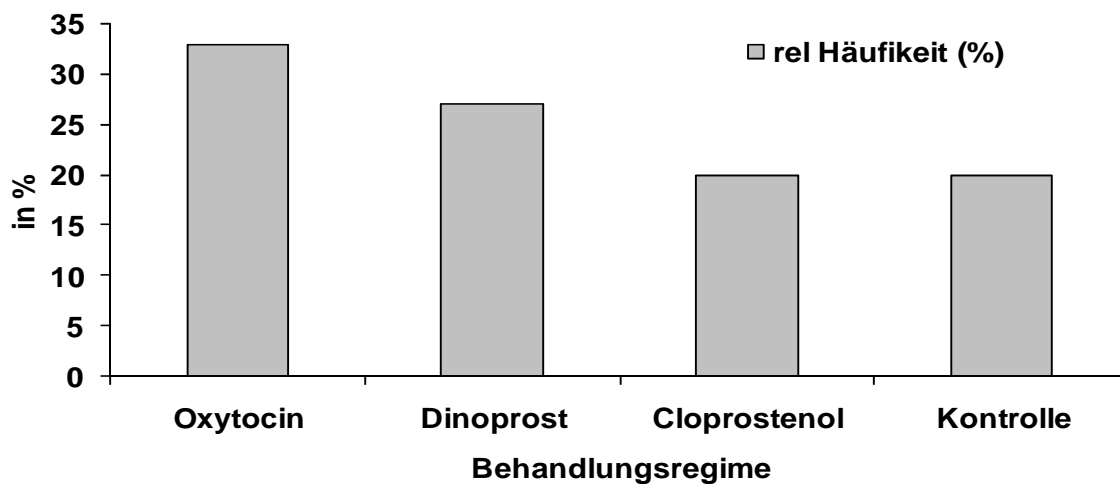


Abbildung 13: Relative Häufigkeit gravider Stuten der Gruppe 1 ($n = 15$) nach den unterschiedlichen Medikationen

Tabelle 19: Anzahl gravider Stuten in Gruppe 1 ($n = 15$)

Gruppe	1.1 (Oxytocin)	1.2 (Dinoprost)	1.3 (Cloprostenol)	1.4 (Kontrolle)	Gesamt
Anzahl Stuten	5 (33 %)	4 (27 %)	3 (20 %)	3 (20 %)	15 (100 %)

4.4 Uterusparameter der gesunden Stuten (Gruppe 1) zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Die uterinen Kontraktionen haben ihr Maximum mit einem Wert von 2,4 bei 15 Minuten *post applicationem*. Nach Unterteilung in die verschiedenen

Behandlungsgruppen zeigt sich, dass das Maximum nach Gabe von Oxytocin und Dinoprost bei 15 Minuten mit einem darauffolgenden flachen Abfall liegt. Nach Cloprostenol-Gabe liegt das Maximum bei 60 Minuten *post applicationem* woraufhin ein vergleichsweise steiler Abfall folgt. In der Kontrollgruppe zeigt sich kein eindeutiges Maximum. Zu den Zeitpunkten 0, 60 und 360 Minuten sind die Kontraktionen gleich. Im Kruksal-Wallis-Rangsummentest unterscheiden sich die Kontraktionen zwischen den Behandlungsgruppen nicht (Abbildung 14, Tabelle 20). Zwischen den Zeitpunkten gibt es mit dem Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Kontraktionen zum Zeitpunkt 0 und 15 Minuten ($p > 0,05$) und einen hoch signifikanten Unterschied zwischen 360 und 1440 Minuten ($p < 0,05$).

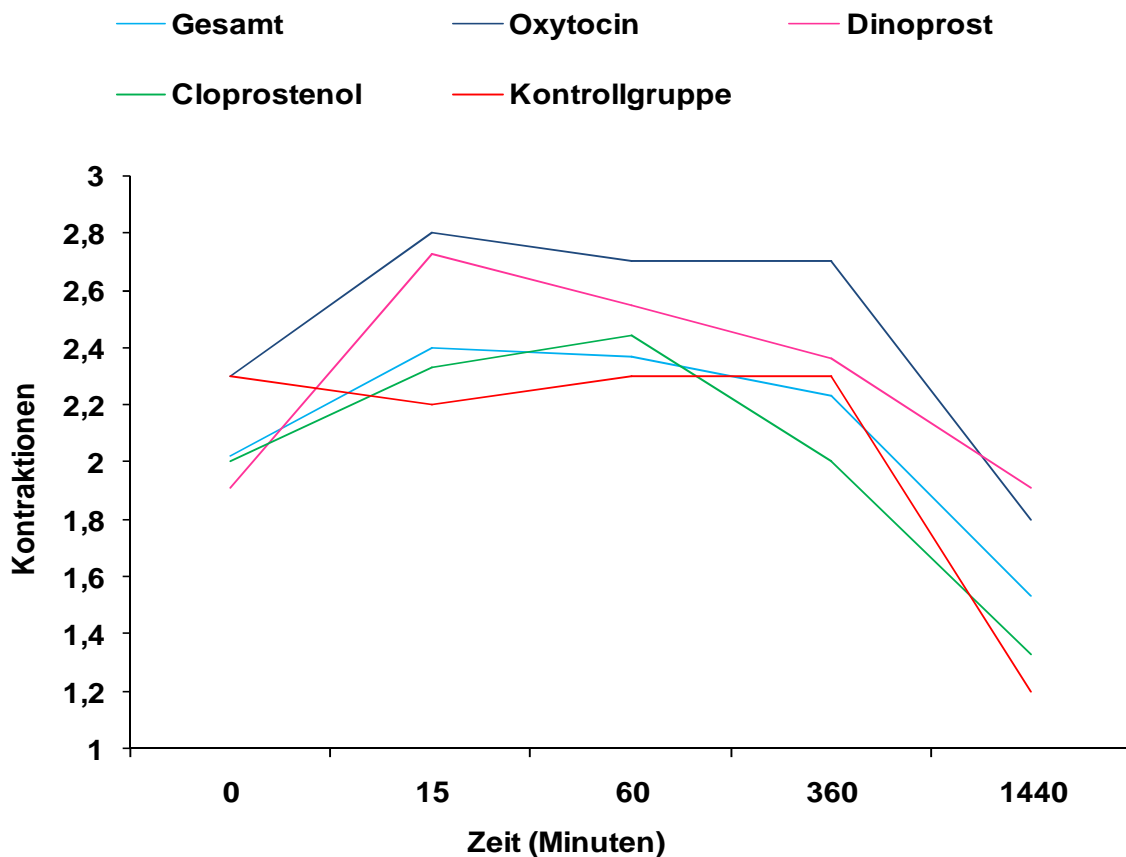


Abbildung 14: Verlauf der uterinen Kontraktionen vor und nach Medikamentenapplikation der Stuten aus Gruppe 1 ($n = 40$); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 20: Zeitpunkt der maximalen Kontraktionen in den Gruppen 1.1 bis 1.4 (n = 40)

Gruppe	Zeitpunkt (Minuten)	maximale Kontraktion
1.1 Oxytocin	15	2,8 +/- 0,4
1.2 Dinoprost	15	2,7 +/- 0,5
1.3 Cloprostenol	60	2,4 +/- 0,5
1.4 Kontrolle	0	2,3 +/- 0,5
	60	2,3 +/- 0,7
	360	2,3 +/- 0,7

Die an der linken Gebärmutterhornspitze erhobenen Parameter (Durchmesser, Wanddicke, Flüssigkeit) unterscheiden sich während der Beobachtungsphase in den Gruppen 1.1 bis 1.4 nicht signifikant (Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17).

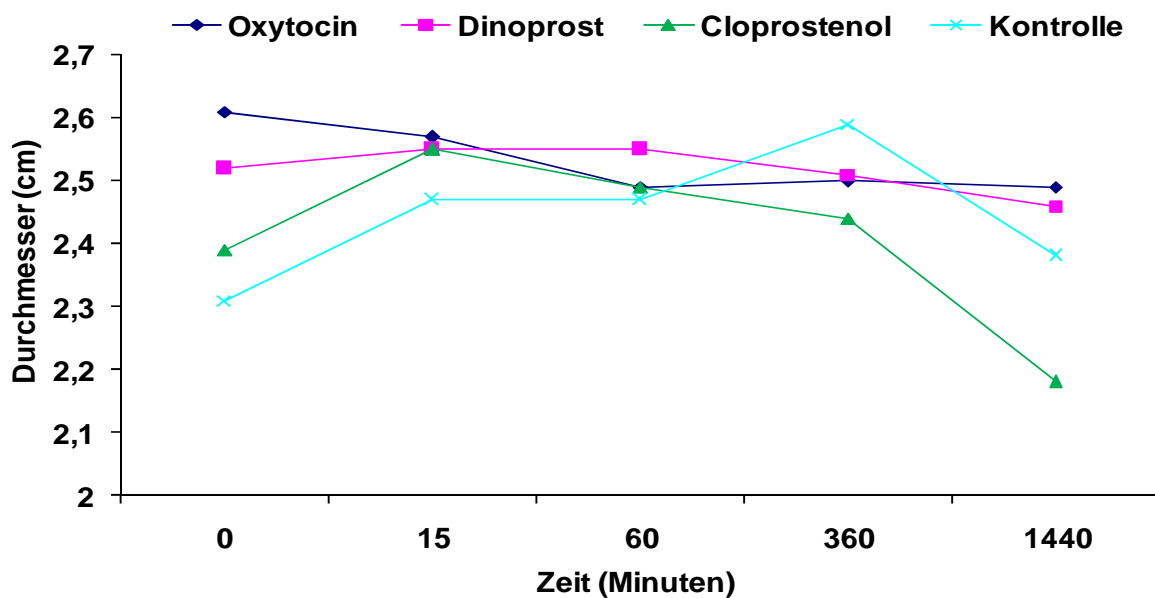


Abbildung 15: Verlauf des Durchmessers der Gebärmutterhornspitze links vor und nach Medikamentenapplikation der Stuten aus Gruppe 1 (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

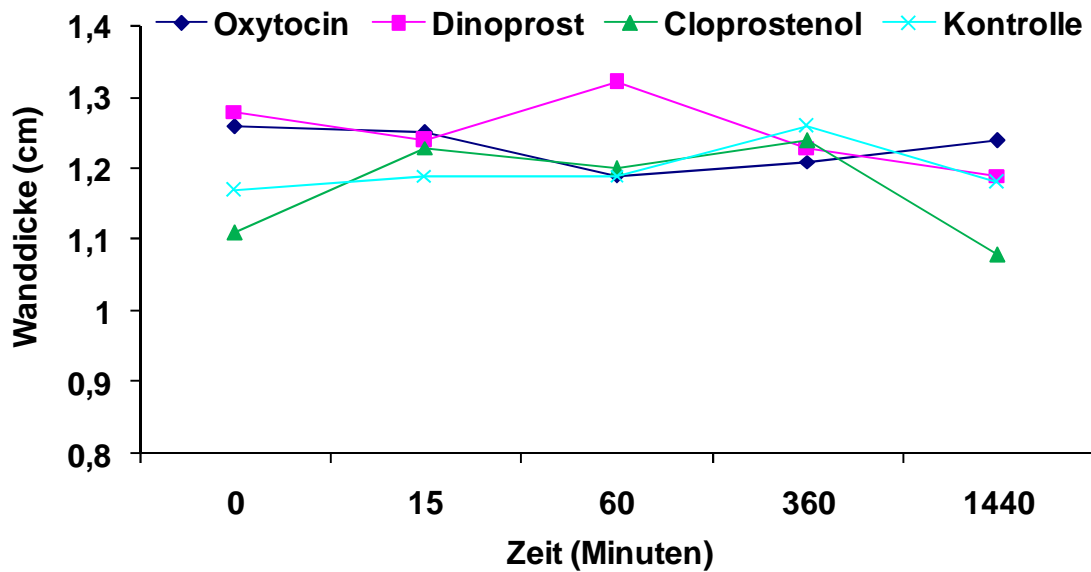


Abbildung 16: Verlauf der Wanddicke der linken Gebärmutterhornspitze vor und nach Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

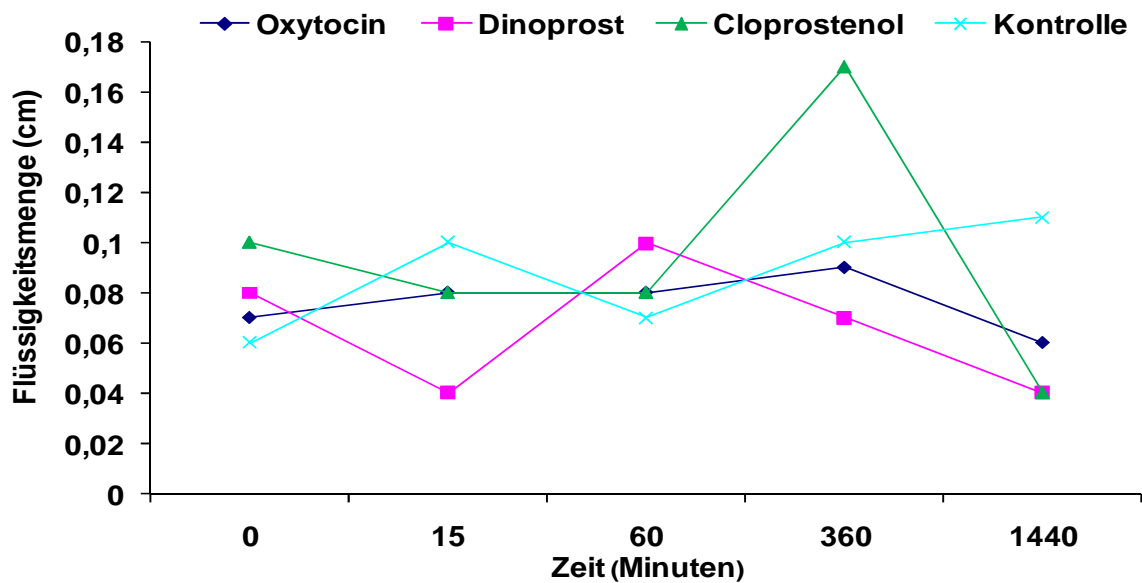


Abbildung 17: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der linken Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Der Durchmesser der linken Gebärmutterhornmitte ergab in der Beobachtungsphase im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 18). Die Zeit hat einen signifikanten Einfluss auf die jeweiligen Mittelwerte bei 15 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) und einen signifikanten Unterschied zwischen 60 und 1440 Minuten ($p < 0,05$).

An der linken Gebärmutterhornmitte zeigen Wanddicke und Flüssigkeitsmenge in der Beobachtungsphase keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 19, Abbildung 20).

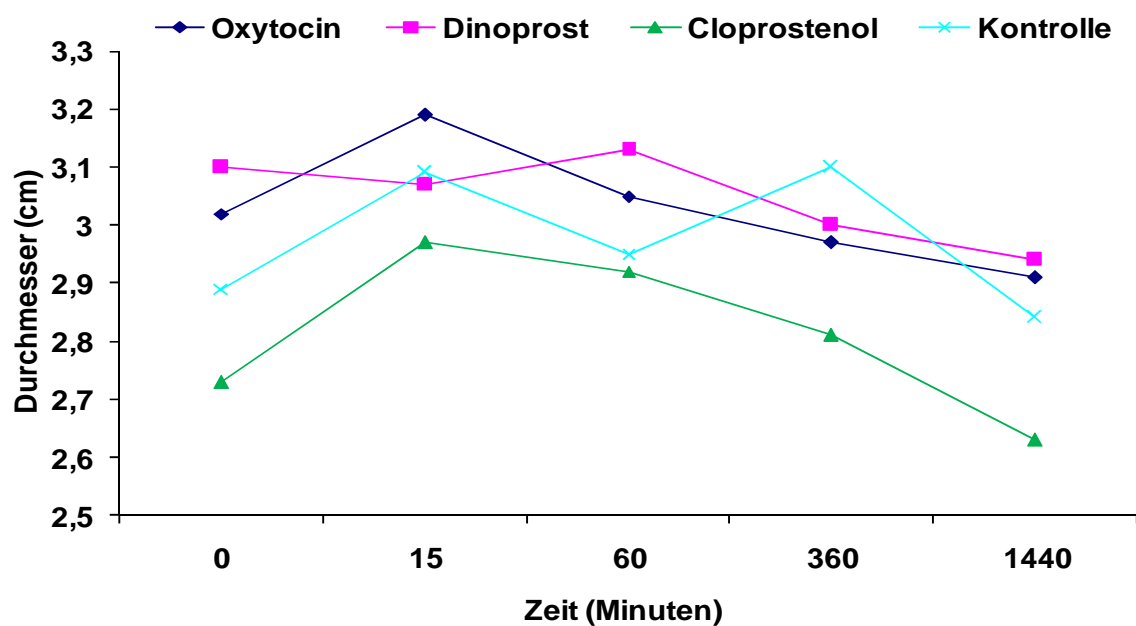


Abbildung 18: Verlauf des Durchmessers der linken Gebärmutterhornmitte vor und nach Medikamentenapplikation der Stuten aus Gruppe 1 ($n = 40$); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

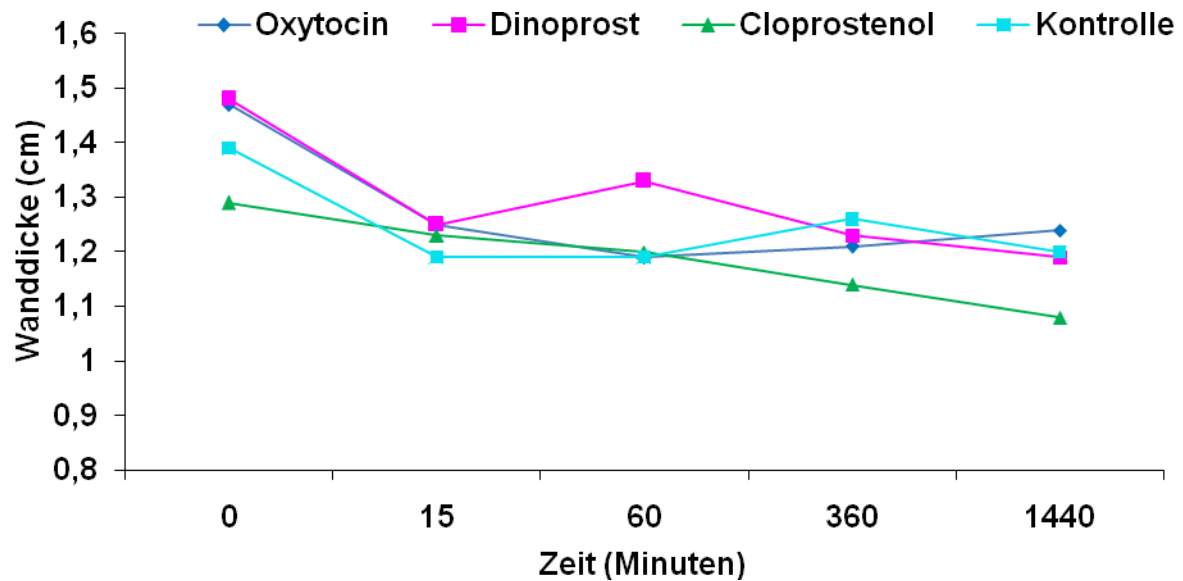


Abbildung 19: Verlauf der Wanddicke der linken Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

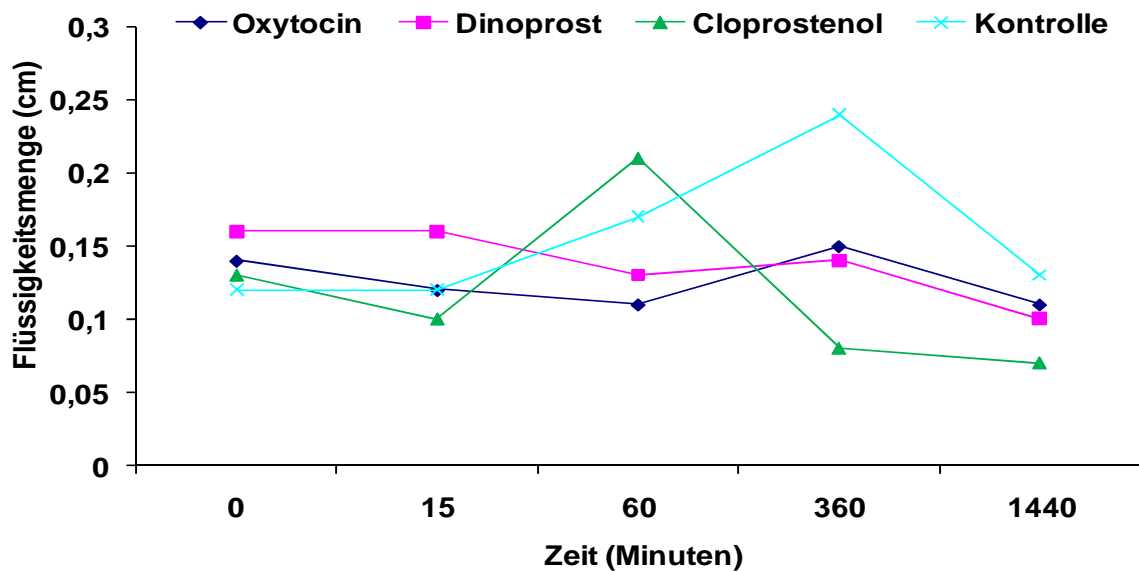


Abbildung 20: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der linken Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

In der Beobachtungsphase finden sich an der linken Gebärmutterbifurkation in keinem der drei Parameter Durchmesser, Wanddicke, Flüssigkeit im Lumen signifikante Unterschiede im Zeitpunkt- oder Gruppenvergleich (Abbildung 21, Abbildung 22, Abbildung 23).

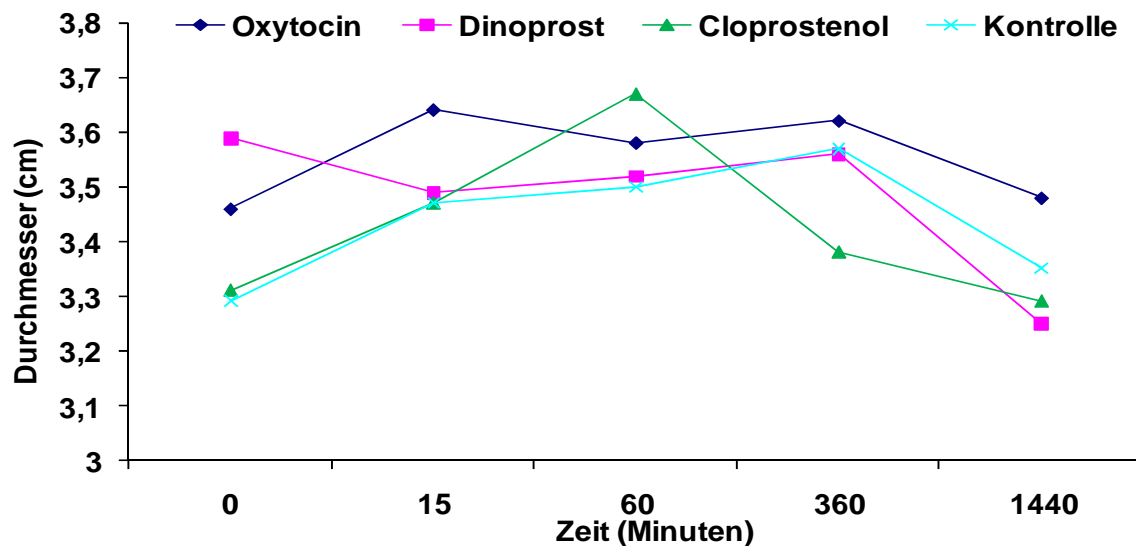


Abbildung 21: Verlauf des Durchmessers der Gebärmutterbifurkation links vor und nach Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben als arithmetischer Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

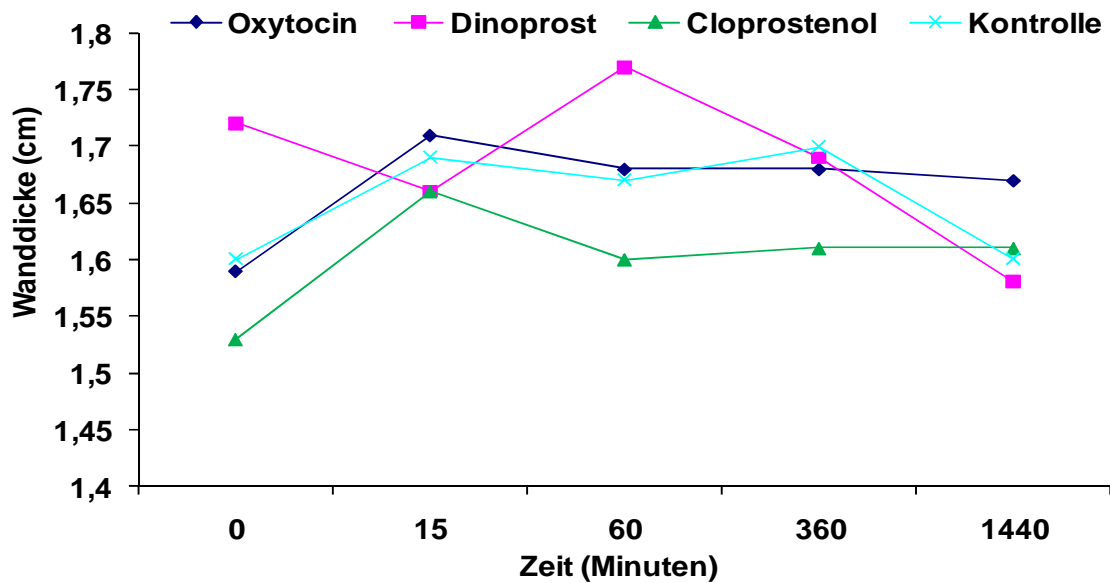


Abbildung 22: Verlauf der Wanddicke der linken Gebärmutterbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

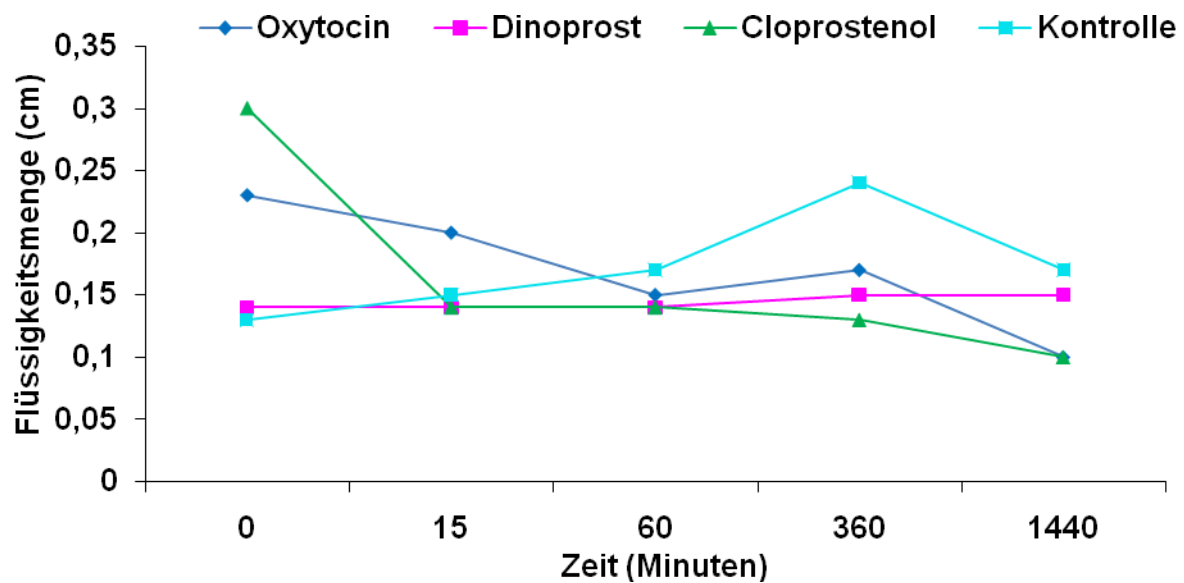


Abbildung 23: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der linken Gebärmutterbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

An der Lokalisation des kranialen Gebärmutterkörpers sind in der Beobachtungsphase in keinem der drei Parameter (Durchmesser, Wanddicke, Flüssigkeit im Lumen) im Zeitpunkt- und Gruppenvergleich signifikante Unterschiede feststellbar (Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26).

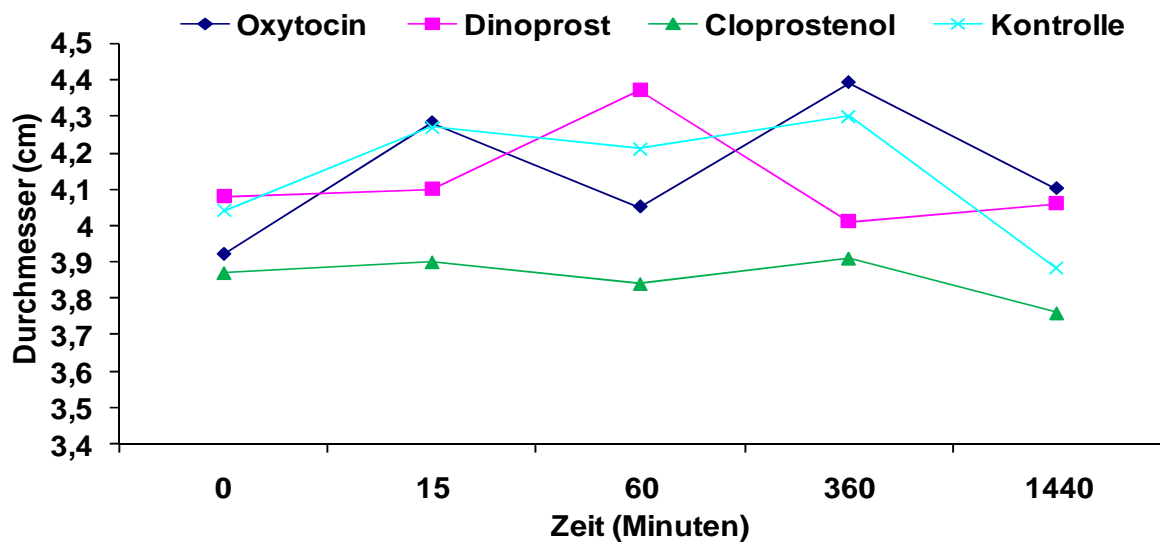


Abbildung 24: Verlauf des Durchmessers des kranialen Gebärmutterkörpers vor und nach Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

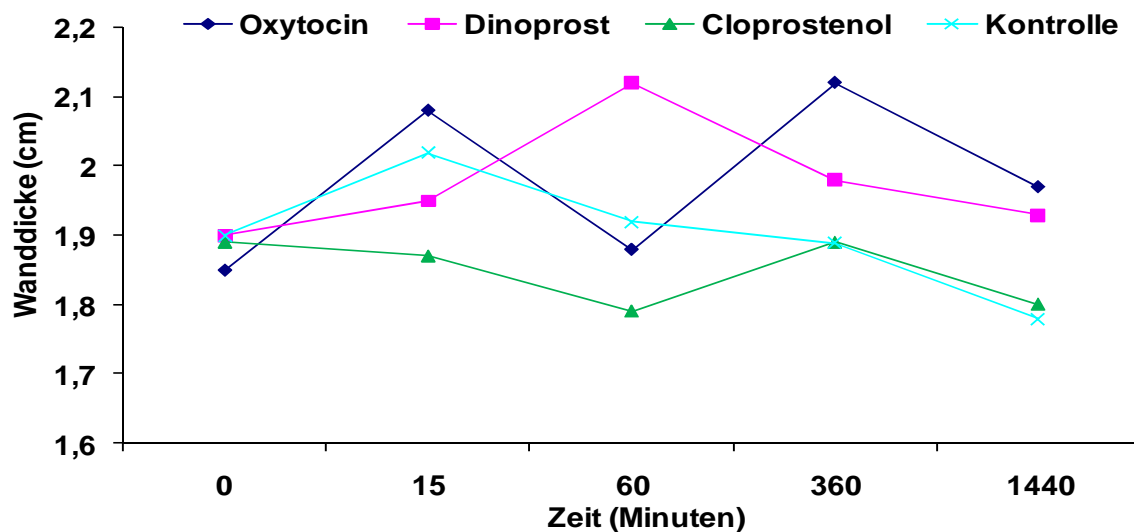


Abbildung 25: Verlauf der Wanddicke des kranialen Gebärmutterkörpers vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

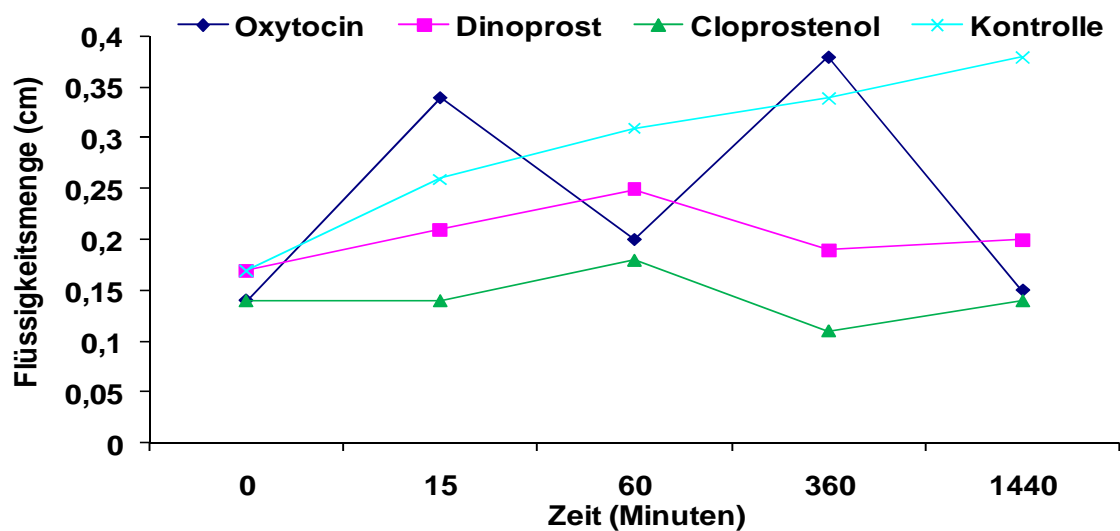


Abbildung 26: Verlauf der Flüssigkeitsmenge des kranialen Gebärmutterkörpers vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Der Durchmesser des kaudalen Gebärmutterkörpers zeigt in der Beobachtungsphase keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abbildung 27). Im Messzeitpunktvergleich gibt es signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Zeitpunkten 0 und 15 Minuten ($p < 0,05$), 15 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) und 60 und 1440 Minuten ($p < 0,05$).

Die Wanddicke erwies im Chi-Quadrat-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 28). Im Messzeitpunktvergleich sind zwischen 15 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) und zwischen 60 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) signifikante Unterschiede feststellbar.

Für die Flüssigkeitsmenge ergeben sich keine signifikanten Abweichungen im Messzeitpunkt- und Gruppenvergleich (Abbildung 29).

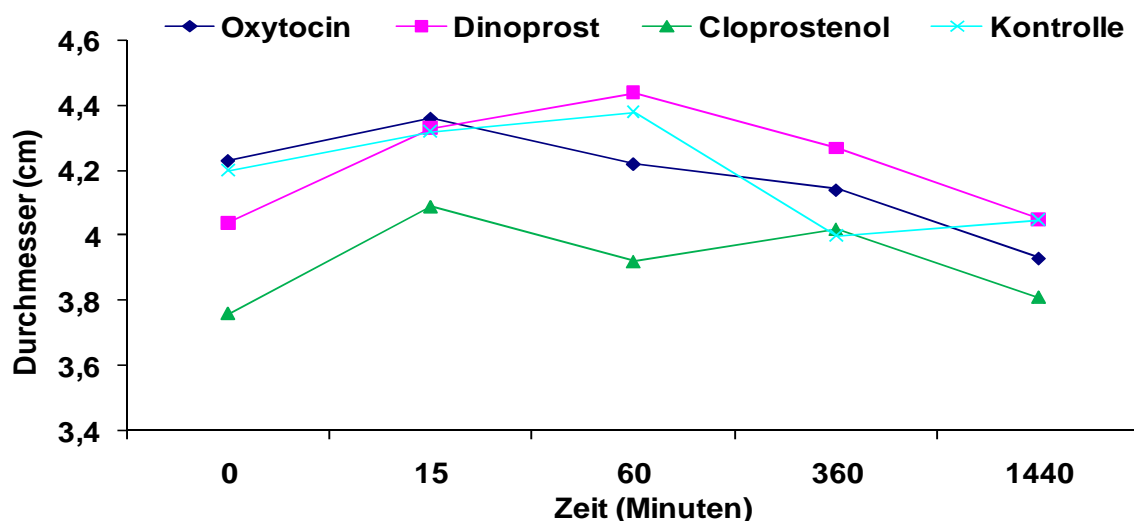


Abbildung 27: Verlauf des Durchmessers des kaudalen Gebärmutterkörpers vor und nach Medikamentenapplikation ($n = 40$); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

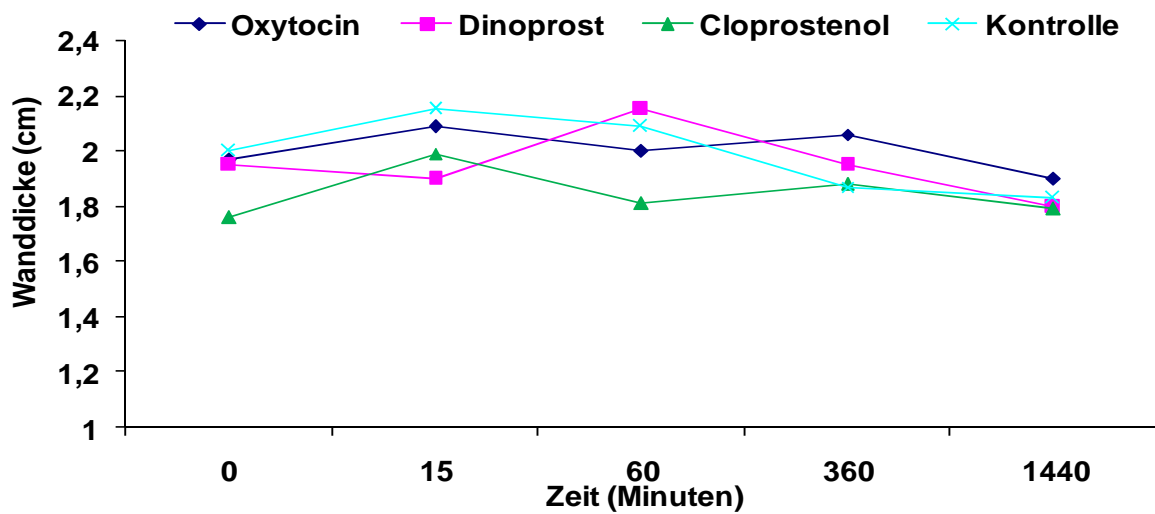


Abbildung 28: Verlauf der Wanddicke des kaudalen Gebärmutterkörpers vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

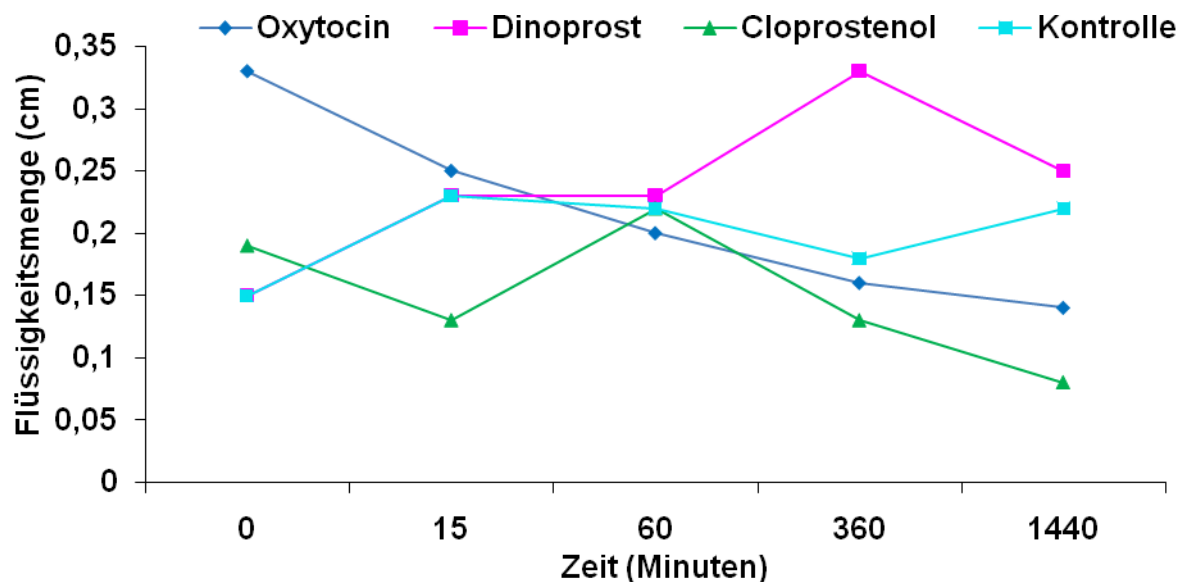


Abbildung 29: Verlauf der Flüssigkeitsmenge im kaudalen Gebärmutterkörper vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

An der Uteruslokalisation rechte Bifurkation sind in der Beobachtungsphase im Durchmesser und in der Flüssigkeitsmenge keine statistisch signifikanten Unterschiede im Messzeitpunkt- und Gruppenvergleich feststellbar (Abbildung 30, Abbildung 32).

Die Wanddicke zeigt im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 31). Im Messzeitpunktvergleich sind statistisch signifikante Unterschiede 60 und 1440 Minuten ($p = 0,0311$) nachzuweisen.

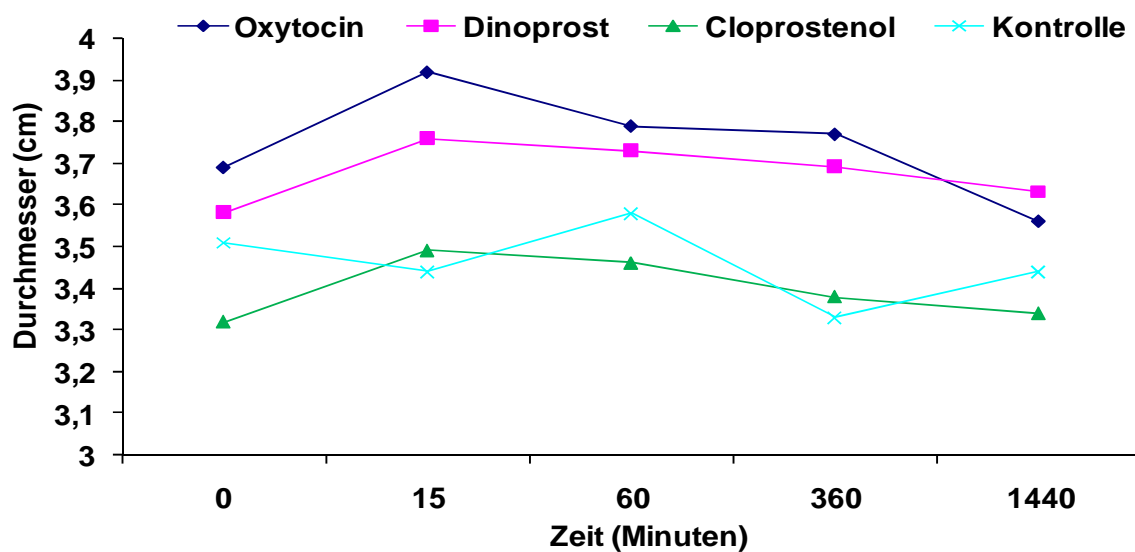


Abbildung 30: Verlauf des Durchmessers der rechten Gebärmutterbifurkation vor und nach Medikamentenapplikation ($n = 40$); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

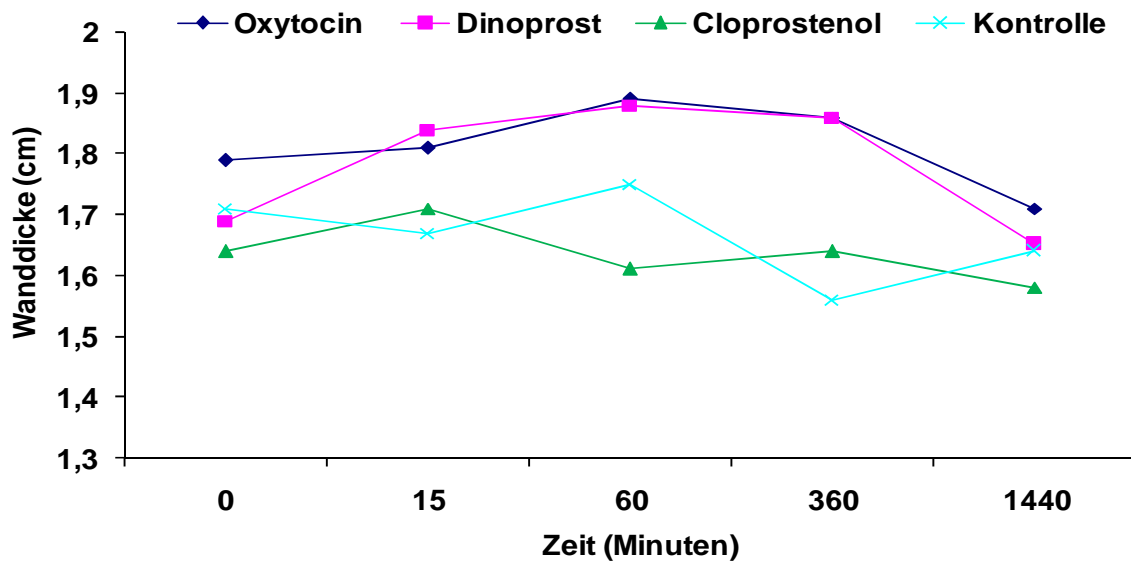


Abbildung 31: Verlauf der Wanddicke der rechten Gebärmutterbifurkation vor und nach Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

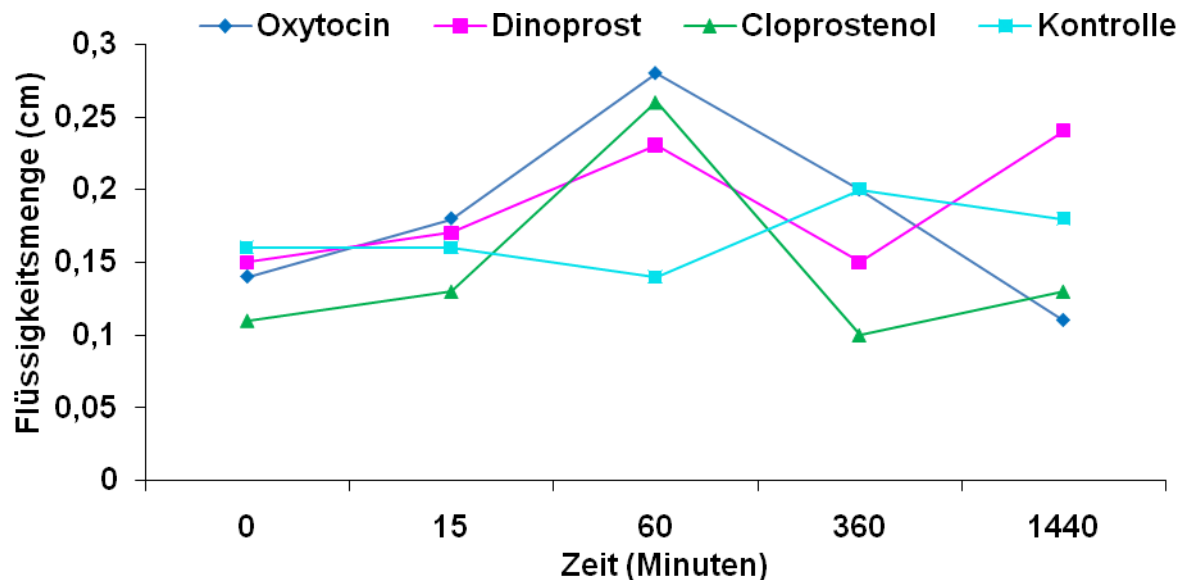


Abbildung 32: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der rechten Gebärmutterbifurkation vor und nach der Medikamentenbehandlung (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Der Durchmesser der rechten Gebärmutterhornmitte unterscheidet sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (Abbildung 33). Im Messzeitpunktvergleich ist zwischen 15 und 1440 Minuten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) feststellbar.

Die Wanddicke ist ebenfalls im Gruppenvergleich nicht signifikant different (Abbildung 34). Im Messzeitpunktvergleich sind zwischen 15 und 1440 Minuten statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) feststellbar.

Die Flüssigkeitsmenge zeigt weder im Messzeitpunktvergleich noch im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede (Abbildung 35).

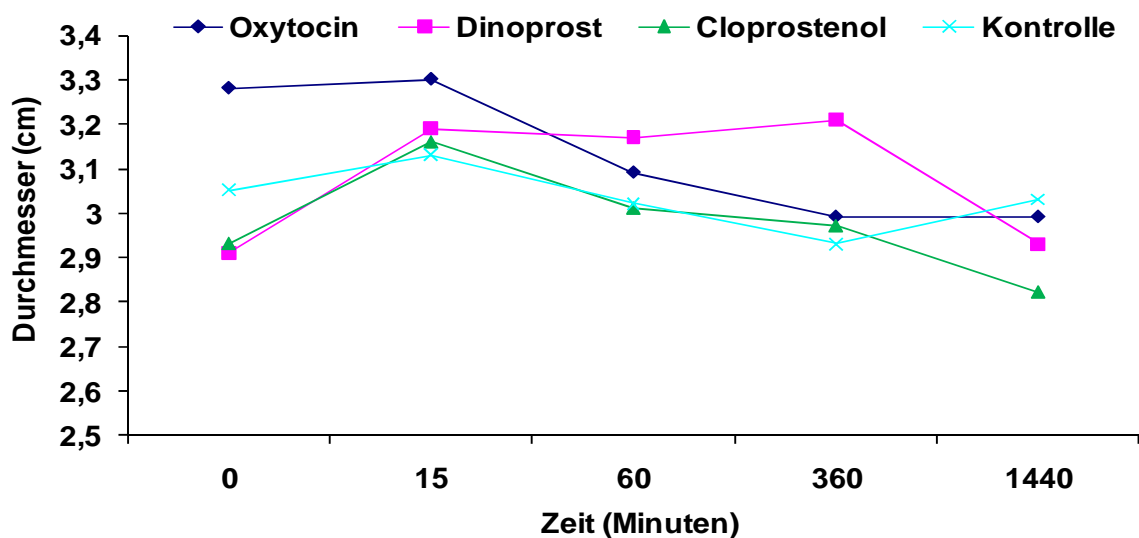


Abbildung 33: Verlauf des Durchmessers der rechten Gebärmutterhornmitte vor und nach Medikamentenapplikation ($n = 40$); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

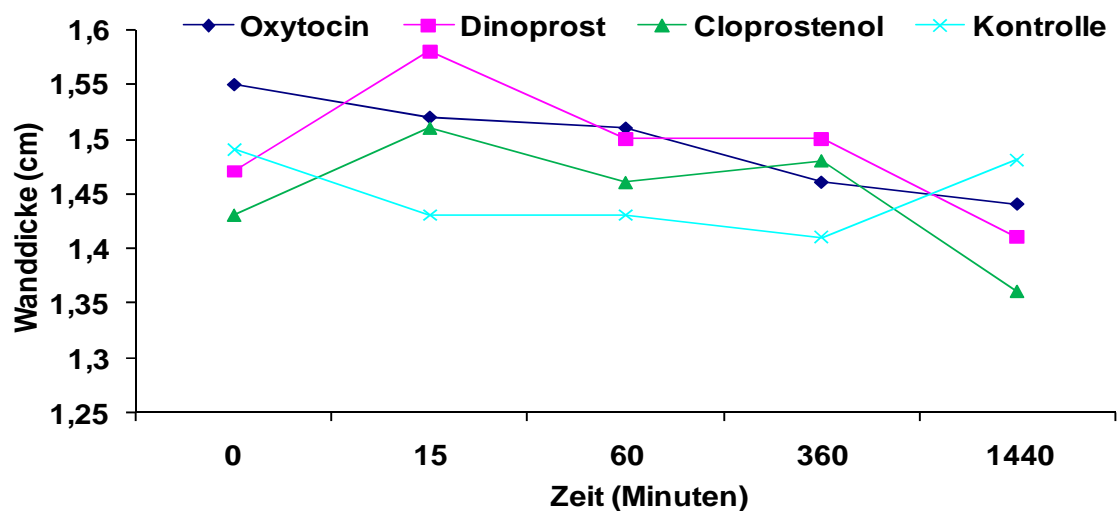


Abbildung 34: Verlauf der Wanddicke der rechten Gebärmutterhornmitte vor und nach Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

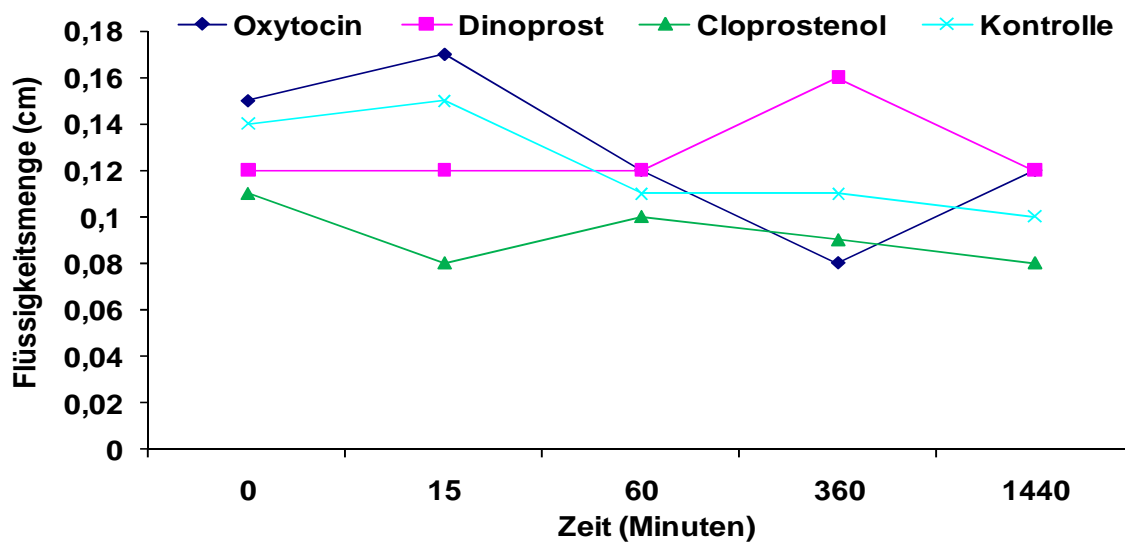


Abbildung 35: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der rechten Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

In der rechten Gebärmutterhornspitze sind im Durchmesser bei 15 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) und bei 60 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) statistisch signifikante Unterschiede festzustellen. Der Gruppenvergleich zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abbildung 36).

Für die Wanddicke liegt ein signifikanter Unterschied im Messzeitpunktvergleich zwischen 360 und 1440 Minuten vor ($p < 0,05$). Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 37).

In der Menge der Flüssigkeit sind zu keinem Zeitpunkt und in keiner Gruppe signifikante Unterschiede nachweisbar (Abbildung 38).

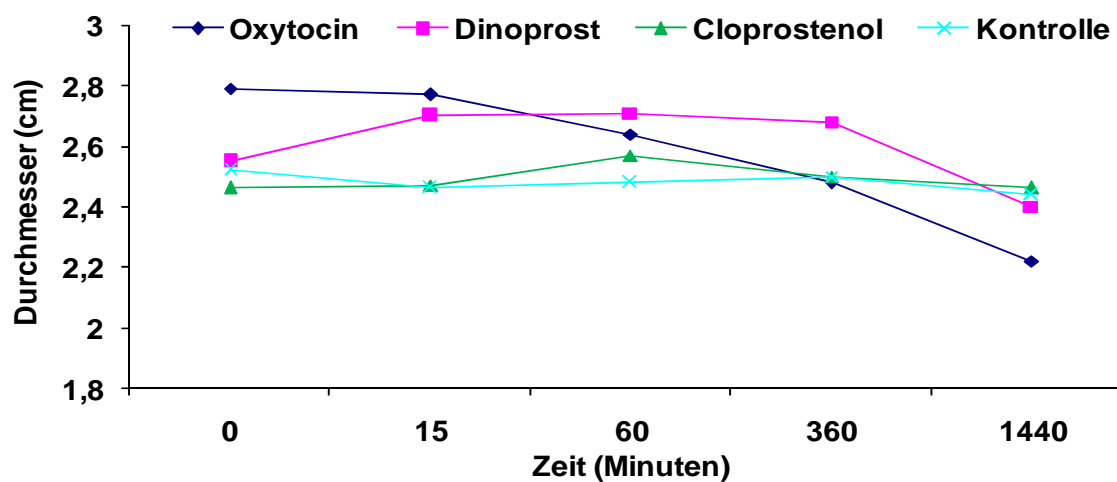


Abbildung 36: Verlauf des Durchmessers der rechten Gebärmutterhornspitze vor und nach Medikamentenapplikation ($n = 40$); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

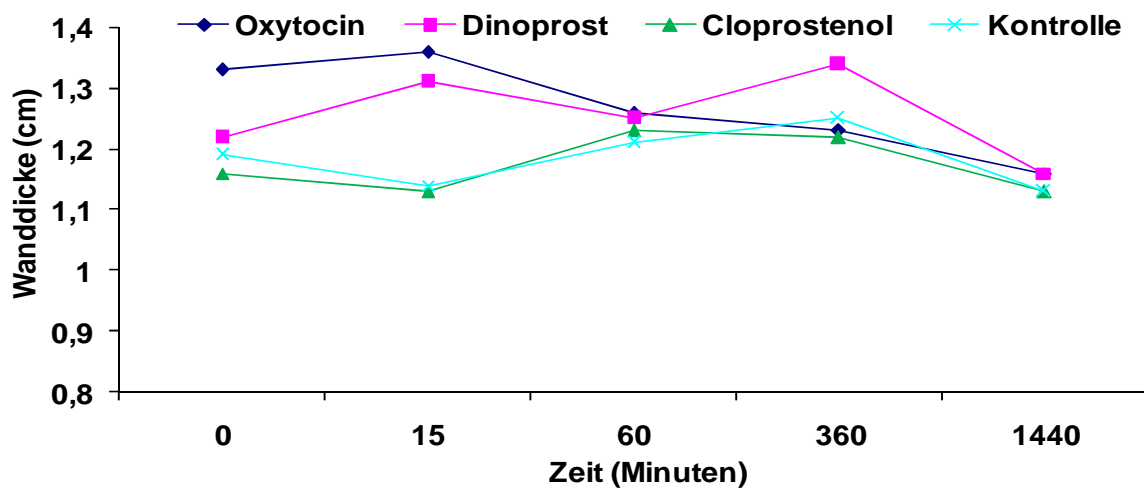


Abbildung 37: Verlauf der Wanddicke der rechten Gebärmutterhornspitze vor und nach Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

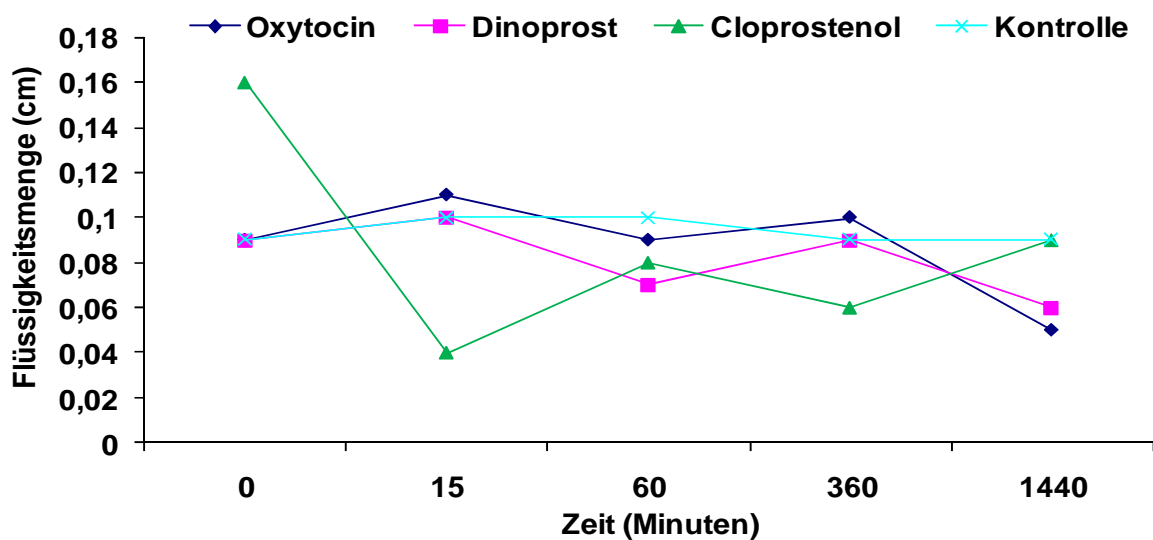


Abbildung 38: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der rechten Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 40); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten,

4.5 Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Stuten aus Gruppe 1

In Gruppe 1 wurden bei 18 von 40 Stuten Nebenwirkungen 15 Minuten *post applicationem* festgestellt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Gesamtanzahl der gesunden Stuten (n = 40) mit und ohne Nebenwirkungen (NW)

	Stuten mit NW	Stuten ohne NW	Gesamt
Anzahl Stuten	18 (45 %)	22 (55 %)	40 (100 %)

Vorwiegend wurden Nebenwirkungen nach der Applikation von Dinoprost und Cloprostenol festgestellt (Abbildung 39). Von insgesamt elf mit Dinoprost-behandelten Stuten traten bei zehn Stuten Nebenwirkungerscheinungen auf. Nach Cloprostenol-Gabe zeigten acht von insgesamt neun behandelten Stuten Nebenwirkungen. Nach Oxytocinapplikation und in der Kontrollgruppe konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

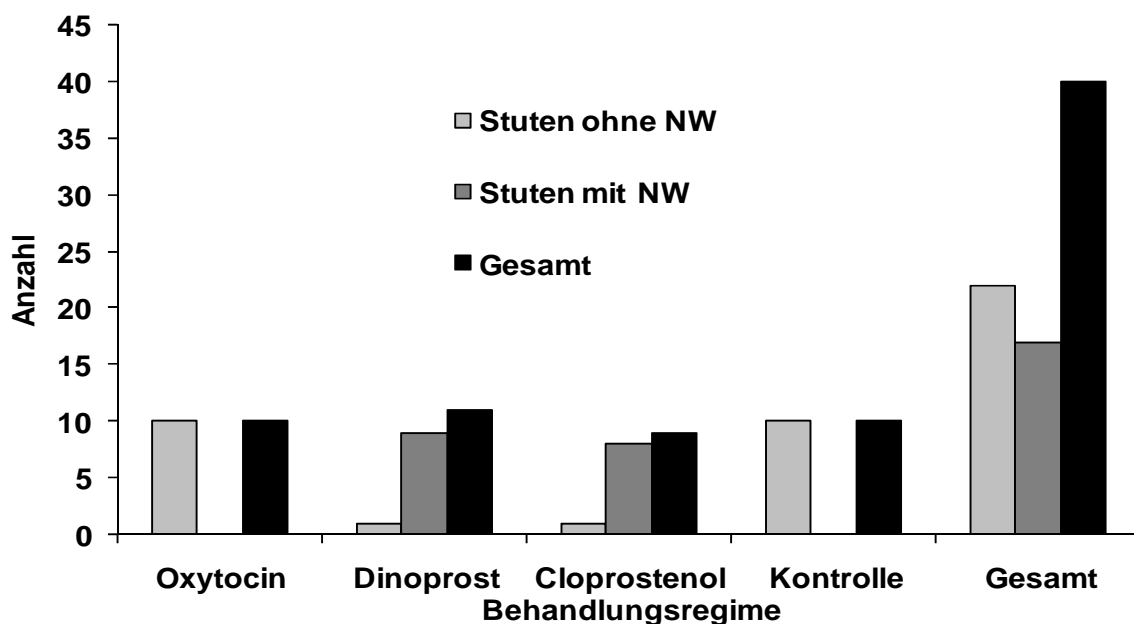


Abbildung 39: Absolute Häufigkeit der Stuten mit und ohne Nebenwirkungen (NW) abhängig von der Medikation (n = 40)

Insgesamt zeigten 18 Stuten Nebenwirkungen. Sechs Stuten von den betroffenen Stuten wiesen eine positive Trächtigkeitsuntersuchung auf (Tabelle 22).

Tabelle 22: Absolute Häufigkeit der tragenden und nicht-tragenden Stuten nach der Applikation von Dinoprost und Cloprostenol (n = 20) (NW = Nebenwirkungen)

	Tragend	Nichttragend
Dinoprost (1.2)		
- Mit NW	4	6
- Ohne NW	0	1
Cloprostenol (1.3)		
- Mit NW	2	6
- Ohne NW	1	0
Gesamt	7 (35 %)	13 (65 %)

Mit dem Chi-Quadrat-Test lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen von Stuten nachweisen. Nebenwirkungen treten nur nach Gabe von Dinoprost und Cloprostenol auf ($p < 0,05$).

Die Nebenwirkungen Diarrhoe und Schwitzen treten, unabhängig von der Behandlung mit Dinoprost oder Cloprostenol am häufigsten auf. Die Nebenwirkungen kommen einzeln und in Kombination vor (Abbildung 40, Tabelle 23).

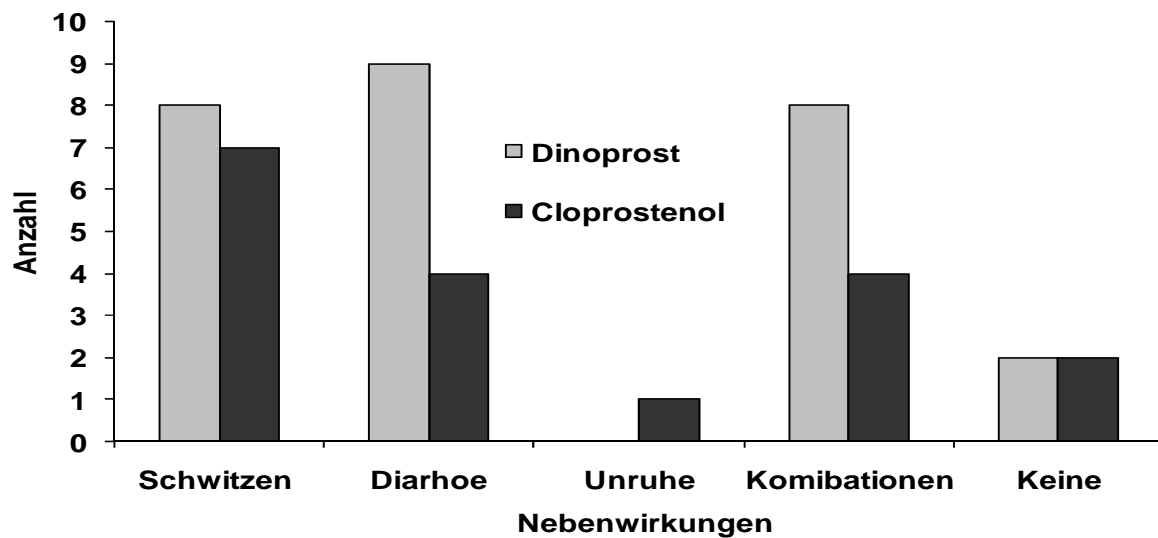


Abbildung 40: Absolute Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen nach Gabe von Dinoprost und Cloprostenol (n = 20)

Schwitzen und Durchfall treten signifikant häufiger nach der Gabe von Dinoprost und Cloprostenol auf ($p < 0,05$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Vorkommen der unterschiedlichen Nebenwirkungen nach der Gabe von Dinoprost und Cloprostenol bei der Gruppe 1.2 und 1.3.

	Schwitzen	Durchfall	Unruhe	Kombination	Keine
Dinoprost	8	9	0	8	2
Cloprostenol	6	4	1	3	1
Gesamt	14	13	1	11	3

4.6 Trächtigkeitsrate der Stuten aus Gruppe 2 unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Medikation

Die Unterschiede der Trächtigkeitsraten in der Gruppe nach unterschiedlichen Behandlungen sind nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$) (Abbildung 41, Tabelle 24).

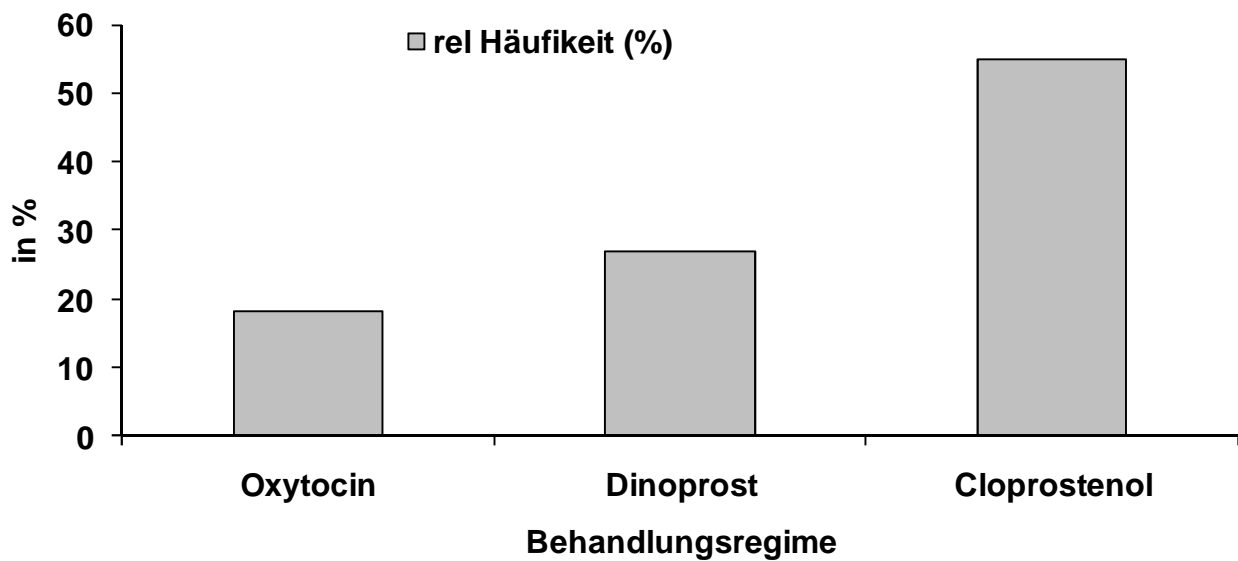


Abbildung 41: Relative Häufigkeit der Trächtigkeit der Stuten aus Gruppe 2.1 bis 2.3 (n = 44)

Tabelle 24: Anzahl der tragenden Stuten aus Gruppe 2 (n = 11)

Gruppe	2.1 Oxytocin	2.2 Dinoprost	2.3 Cloprostenol	Gesamt
Anzahl Stuten	2 (18 %)	3 (27 %)	6 (55 %)	11 (100 %)

4.7 Uterusparameter bei den Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance zu den unterschiedlichen Zeitpunkten

Die Kontraktionen des Uterus wiesen eine maximale Kontraktion mit 2,4 bei 15 Minuten nach Applikation des Medikaments auf (Abbildung 42, Tabelle 25). Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Rangsummentests lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Der Wilcoxon-Test zeigt bei den Messzeitpunkten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 0 und 15 Minuten ($p > 0,05$).

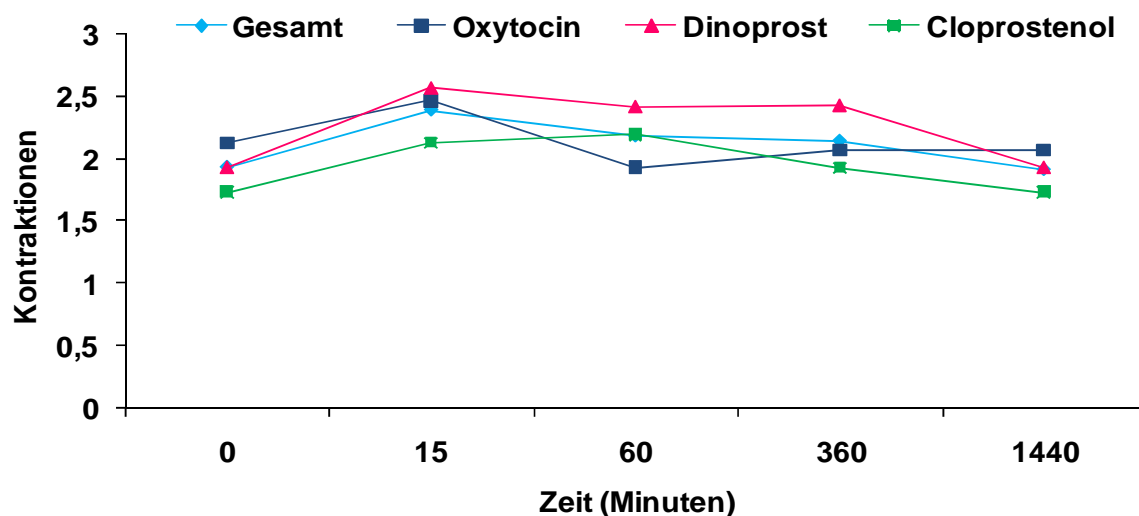


Abbildung 42: Verlauf der uterinen Kontraktionen vor und nach unterschiedlicher Medikamentenapplikationen der Stuten in Gruppe 2 (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 25: Zeitpunkt der maximalen Kontraktionen (Mittelwert) in den Gruppen 2.1 bis 2.3 (n = 44) (Stabw. = Standardabweichung)

Gruppe	Zeitpunkt (Minuten)	Kontraktion Mittelwert/Stabw.
2.1	15	2,5 +/- 0,9
2.2	15	2,6 +/- 0,5
2.3	60	2,2 +/- 0,9

Der Durchmesser in der linken Gebärmutterhornspitze, die Wanddicke und die Flüssigkeitsmenge unterscheiden sich im Gruppen- und Messzeitpunktvergleich statistisch nicht signifikant (Abbildung 43, 44, 45).

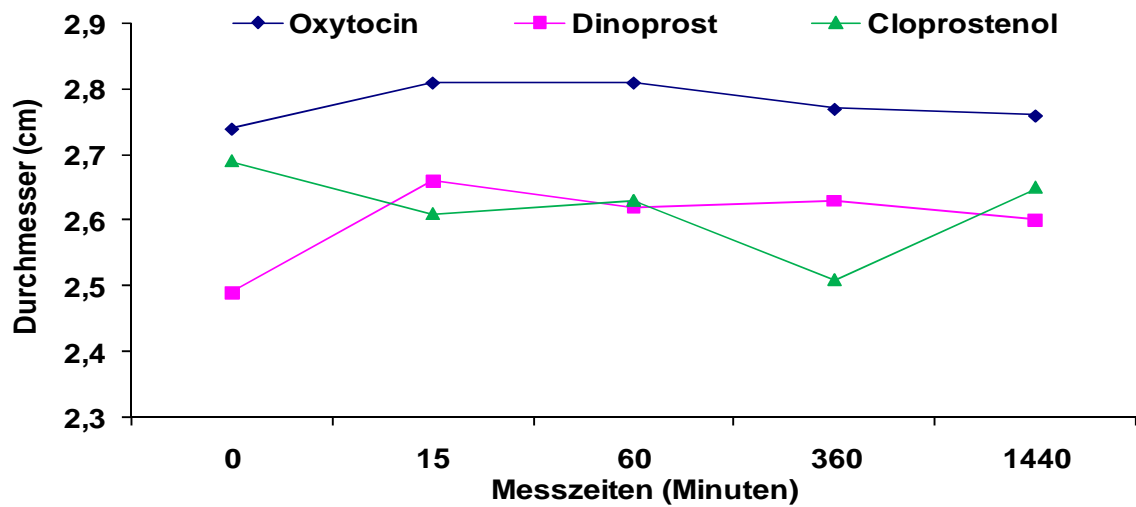


Abbildung 43: Verlauf des Durchmessers der linken Gebärmutterhornspitze vor und nach Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

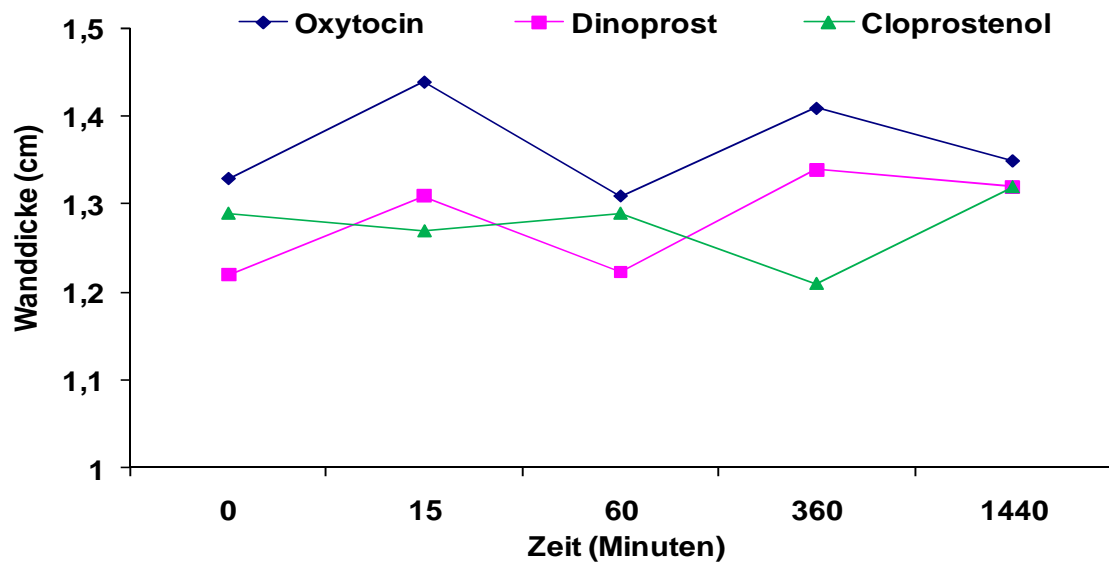


Abbildung 44: Verlauf der Wanddicke der linken Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

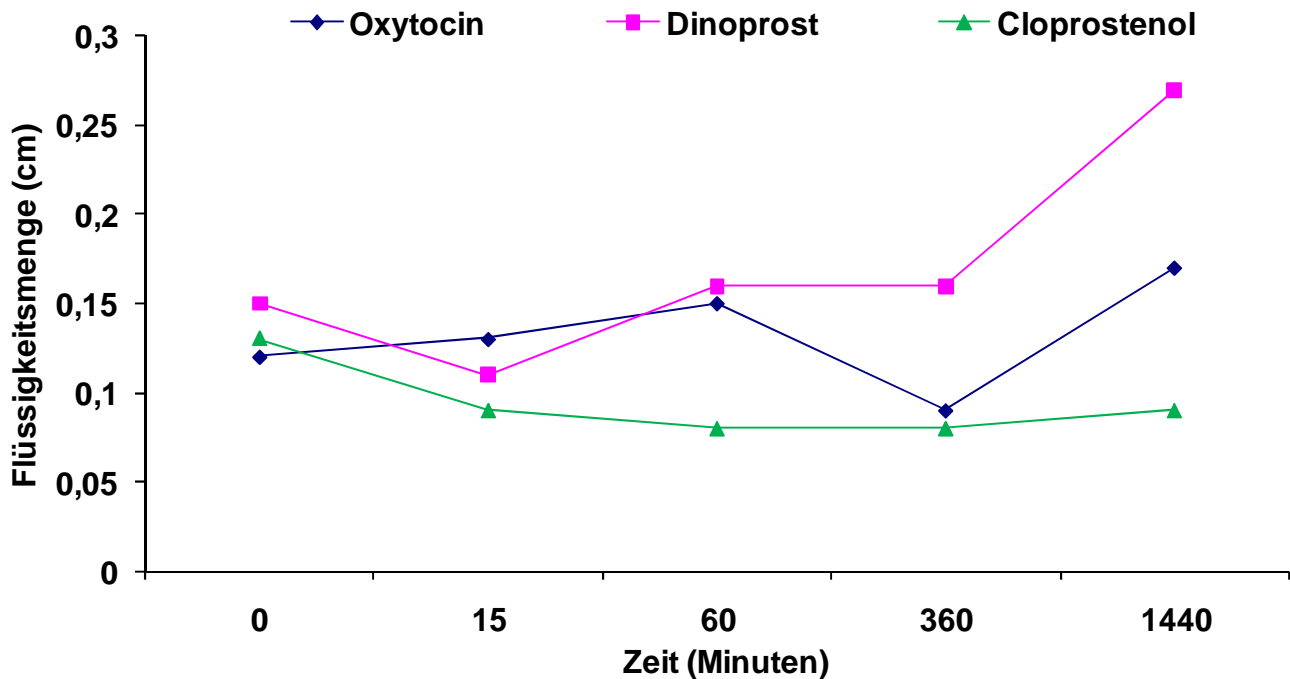


Abbildung 45: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der linken Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Die an der linken Gebärmutterhornmitte erhobenen Parameter (Durchmesser, Wanddicke, Flüssigkeit im Lumen) unterscheiden sich während der Beobachtungsphase in keiner Gruppe und zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant (Abbildung 46, Abbildung 47, Abbildung 48).

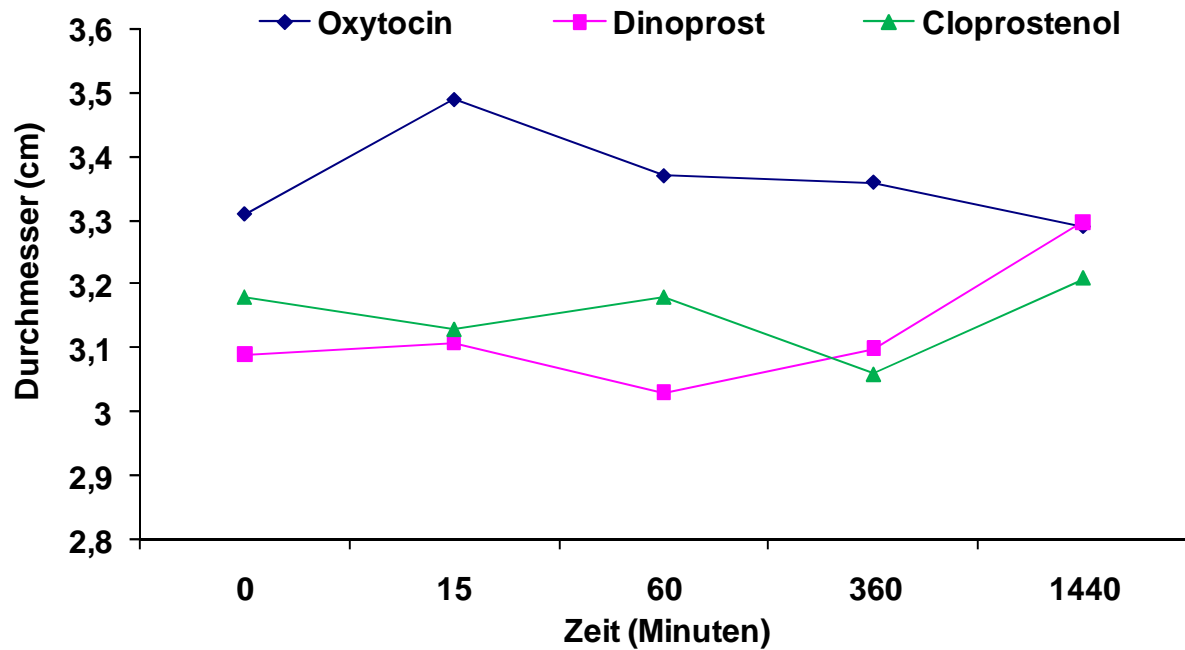


Abbildung 46: Verlauf des Durchmessers der linken Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

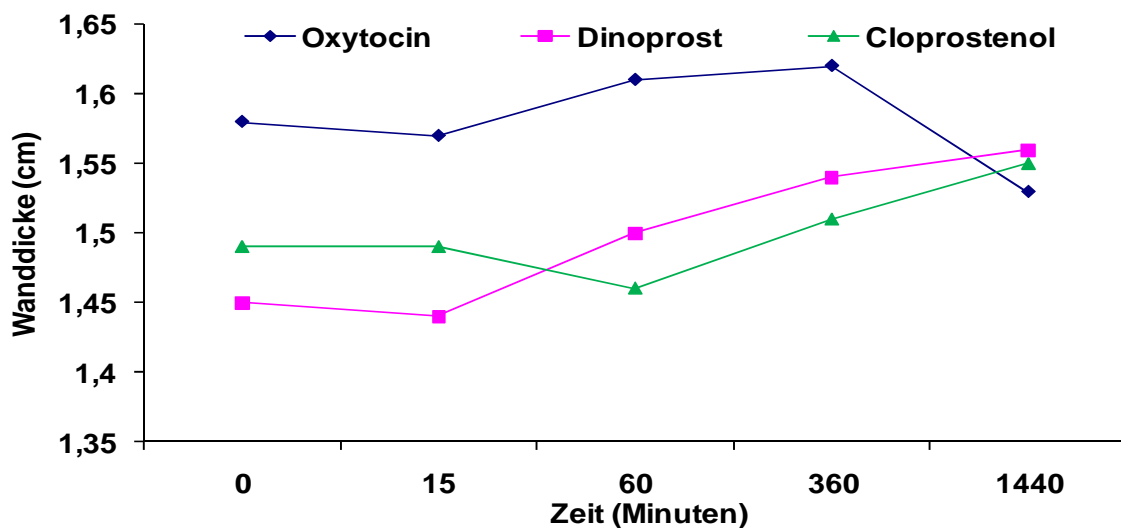


Abbildung 47: Verlauf der Wanddicke der linken Gebärmutterhornmitte vor und nach Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

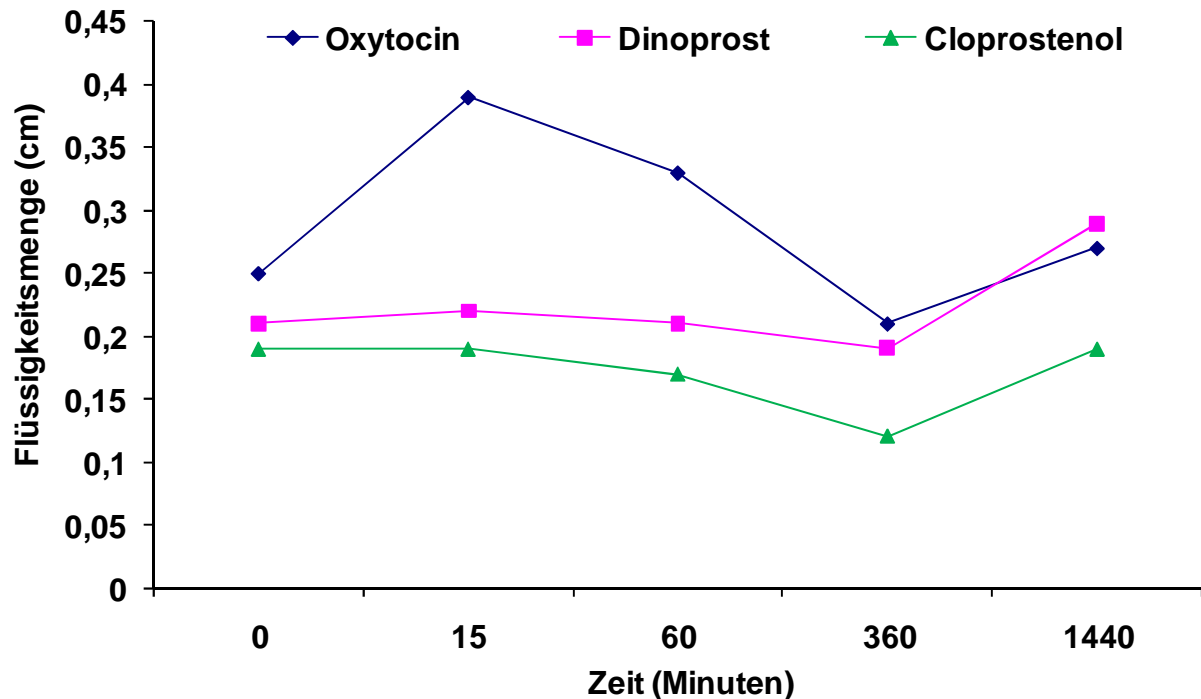


Abbildung 48: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der linken Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Für den Durchmesser an der linken Bifurkation sind weder im Gruppen- noch im Messzeitpunktvergleich signifikante Unterschiede festzustellen (Abbildung 49). Das gleiche gilt für die Wanddicke (Abbildung 50).

Der Flüssigkeitsgehalt ist zu keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedlich (Abbildung 51). Im Gruppenvergleich sind in der Gruppe 2.1 und 2.3 mit $p < 0,05$ schwach signifikante Unterschiede erfassbar.

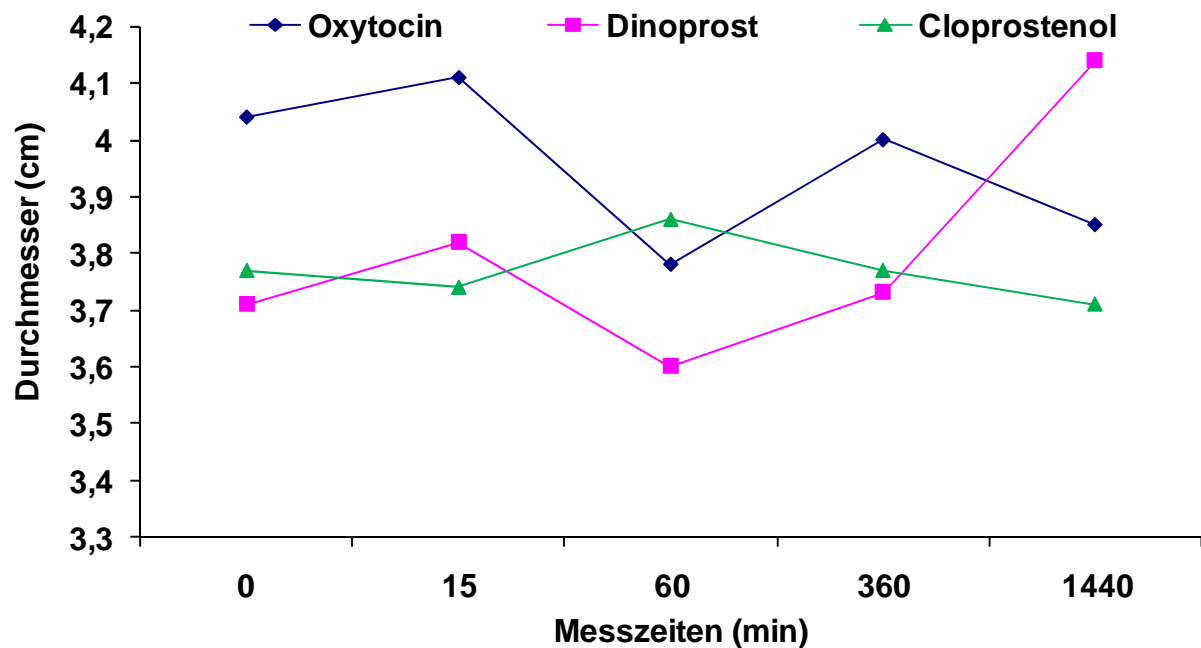


Abbildung 49: Verlauf des Durchmessers der linken Gebärmutterhornbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

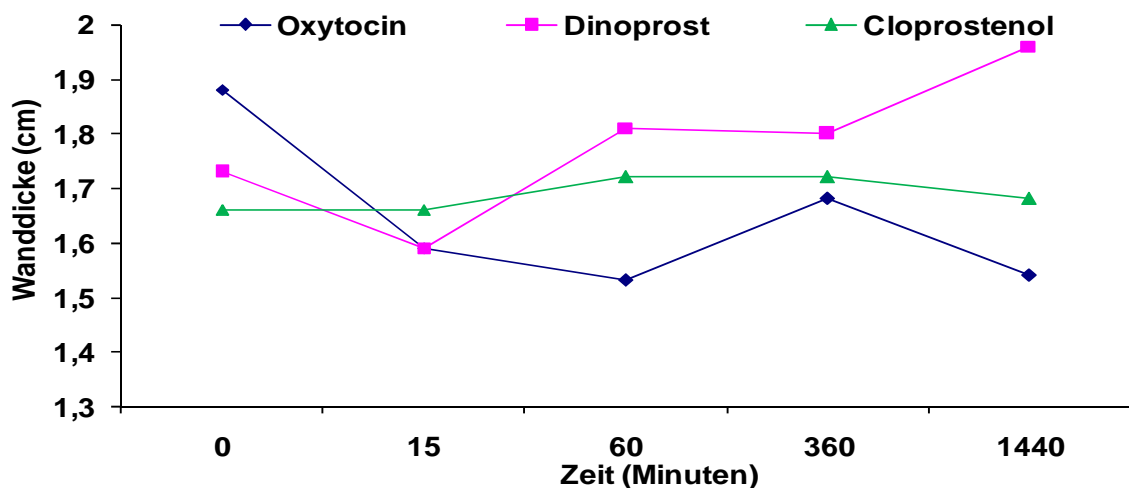


Abbildung 50: Verlauf der Wanddicke der linken Gebärmutterhornbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

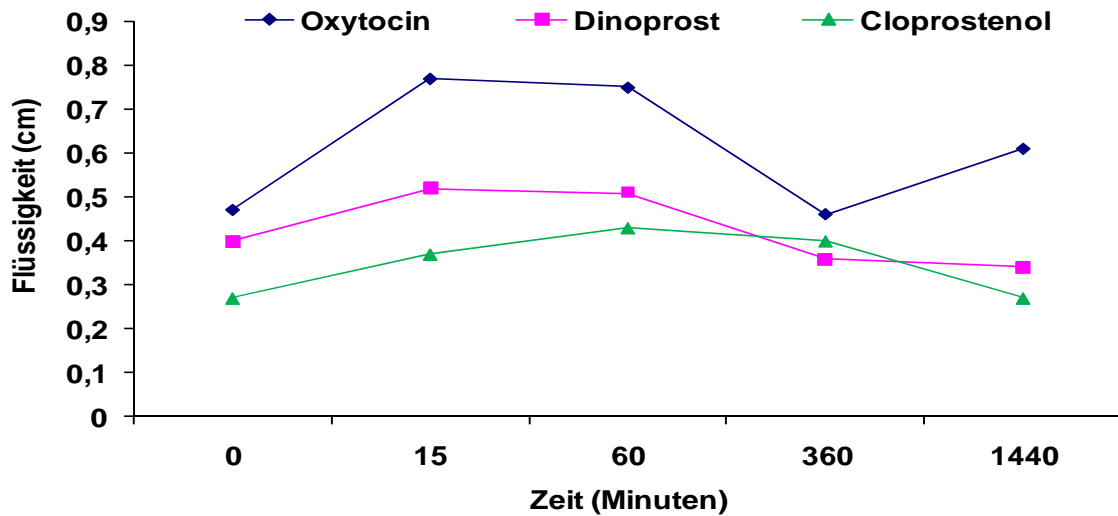


Abbildung 51: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der linken Gebärmutterbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Im kranialen Bereich des Gebärmutterkorpus sind für die Parametern Durchmesser und Flüssigkeit im Lumen keine signifikante Unterschiede im Messzeitpunkt- und Gruppenvergleich nachweisbar (Abbildung 52, Abbildung 54).

Die Wanddicke zeigt keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich (Abbildung 53). Im Messzeitpunktvergleich ist eine signifikante Differenz zwischen 60 und 1440 Minuten feststellbar ($p < 0,05$).

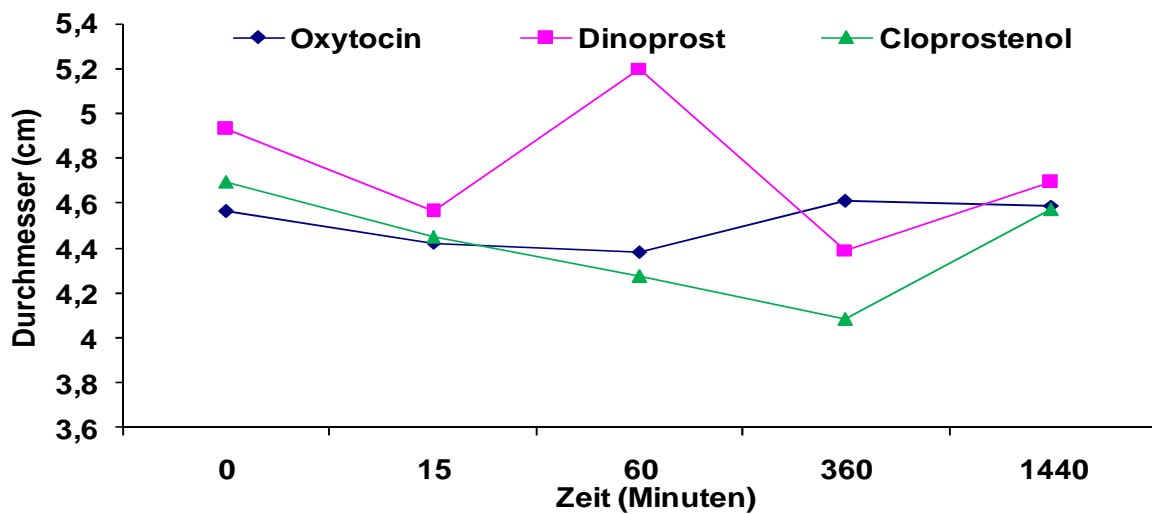


Abbildung 52: Verlauf der Durchmesser des kranialen Gebärmutterkörpers vor und nach Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

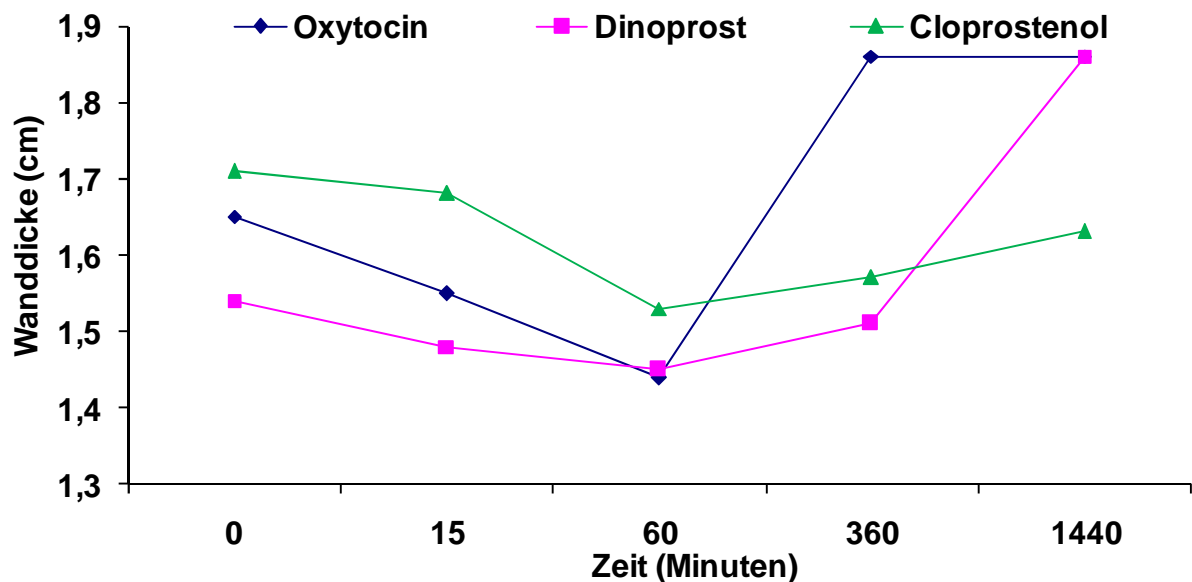


Abbildung 53: Verlauf der Wanddicke des kranialen Gebärmutterkörpers vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

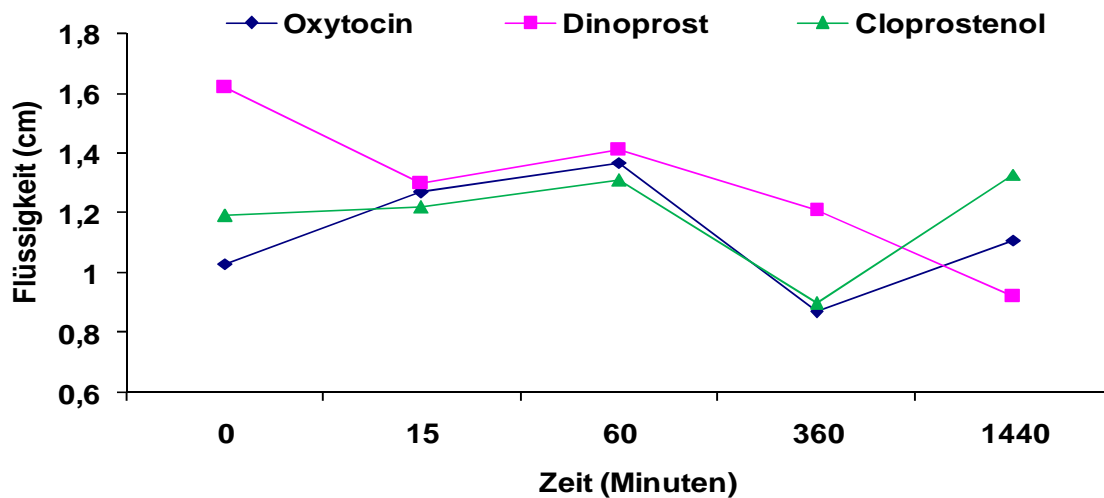


Abbildung 54: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in dem kranialen Gebärmutterkörper vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Am kaudalen Gebärmutterkorpus zeigen der Gebärmutterdurchmesser und die Wanddicke keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 55, Abbildung 56).

Auch die Darstellung von Flüssigkeit unterscheidet sich zwischen den Gruppen 2.1 bis 2.3 nicht signifikant (Abbildung 57). Im Messzeitpunktvergleich sind im Chi-Quadrat-Test bei 0 und 360 und 1440 Minuten ($p < 0,05$) und bei 15 und 360 Minuten ($p < 0,05$), 60 und 360 Minuten ($p < 0,05$) statistisch signifikante Unterschiede ersichtlich.

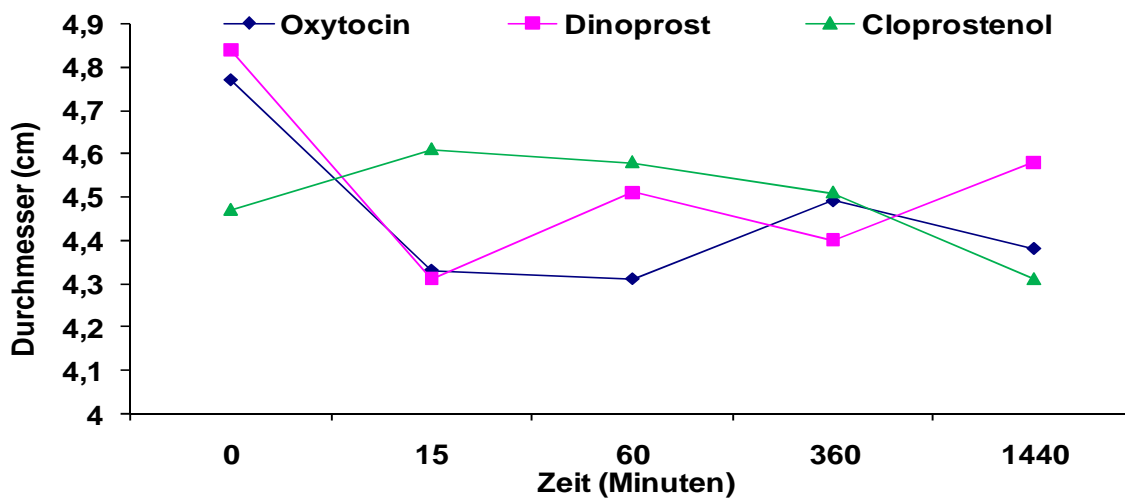


Abbildung 55: Verlauf des Durchmessers des kaudalen Gebärmutterkörpers vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

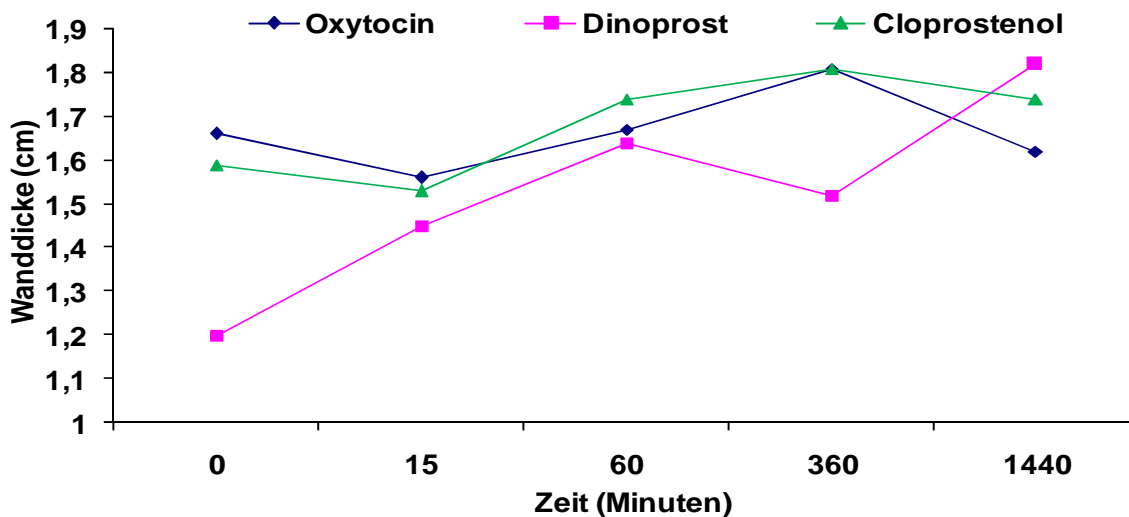


Abbildung 56: Verlauf der Wanddicke des kaudalen Gebärmutterkörpers vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

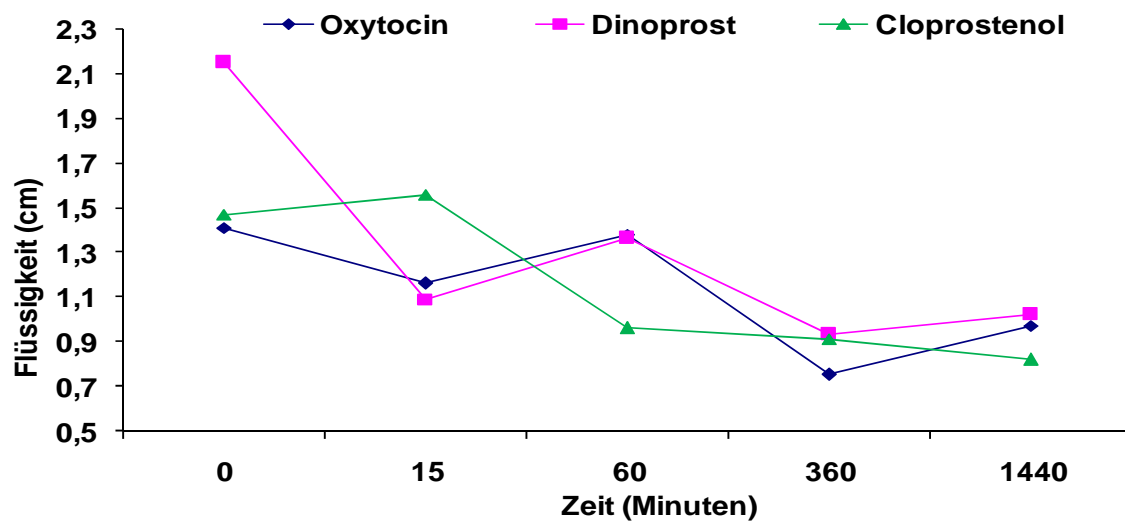


Abbildung 57: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in dem kaudalen Gebärmutterkorpus vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

An der rechten Gebärmutterbifurkation unterscheiden sich Durchmesser und Wanddicke weder im Gruppenvergleich noch im Messzeitpunktvergleich signifikant (Abbildung 58, 60).

Bei der Flüssigkeit im Lumen ist zum Zeitpunkt 0 und 60 Minuten ein signifikanter Unterschied feststellbar ($p < 0,05$). Im Gruppenvergleich liegt ein signifikanter Unterschied in der Gruppe 2.1 und 2.3 vor ($p < 0,05$) (Abbildung 59).

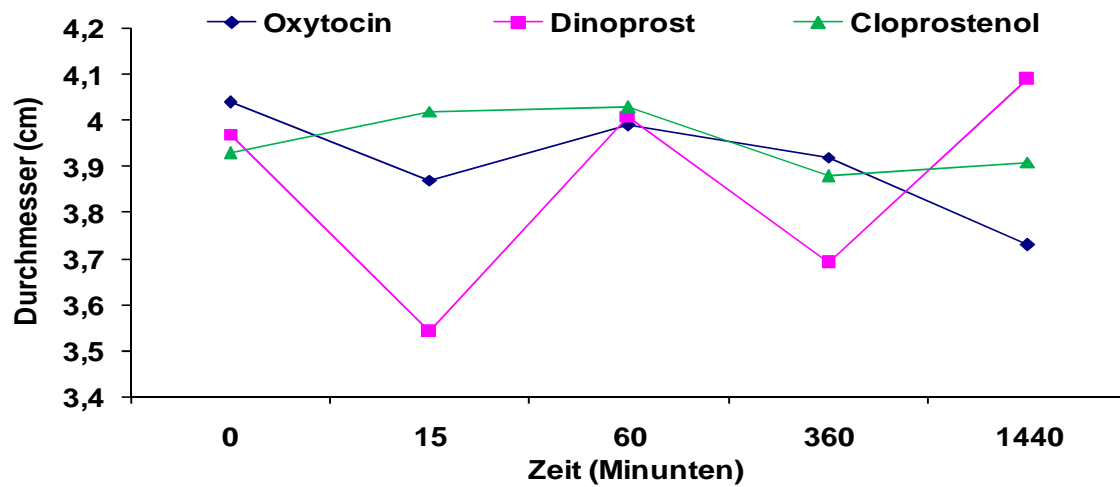


Abbildung 58: Verlauf des Durchmessers der rechten Gebärmutterhornbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

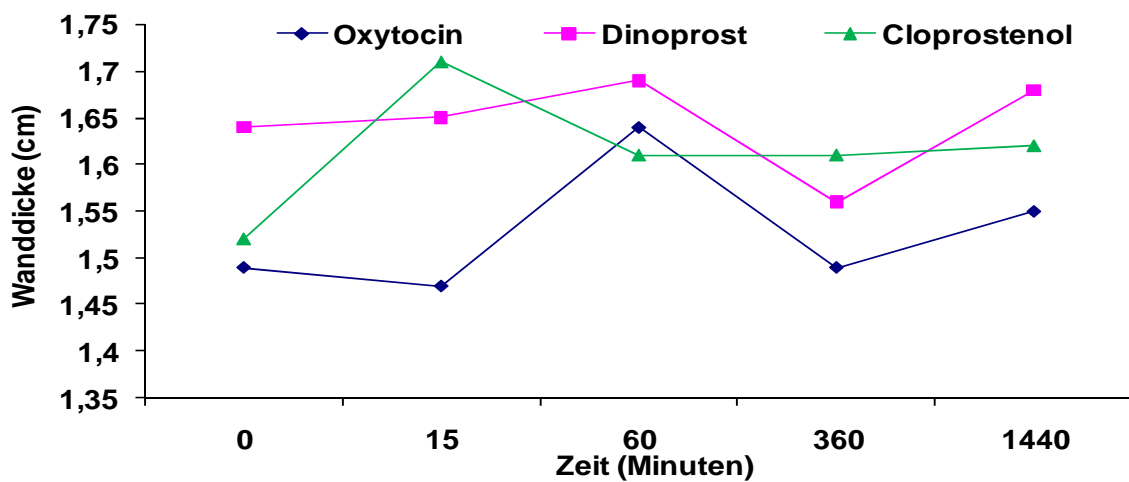


Abbildung 59: Verlauf der Wanddicke der rechten Gebärmutterbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

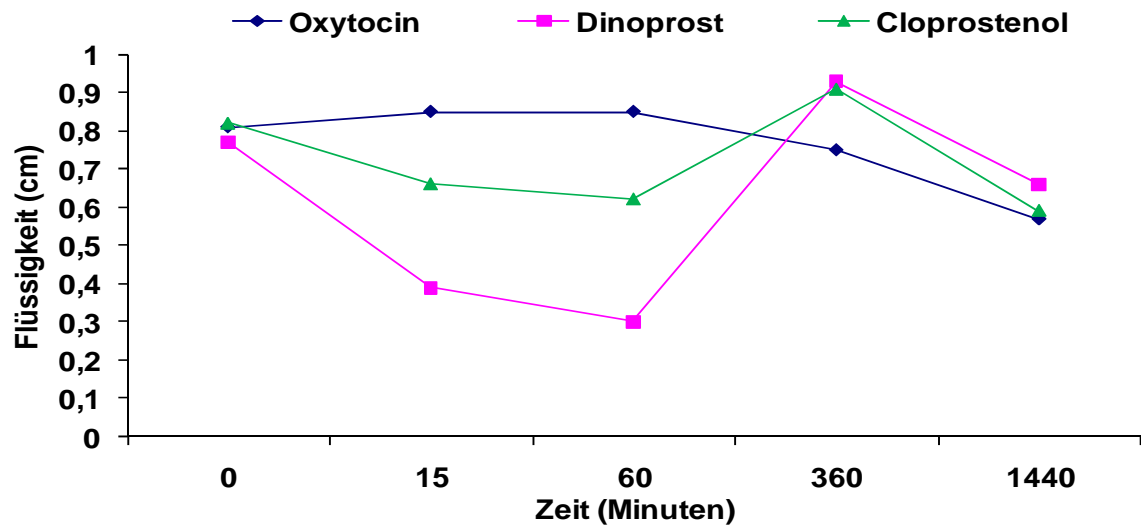


Abbildung 60: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der rechten Gebärmutterbifurkation vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Für den Durchmesser in der rechten Gebärmutterhornmitte, die Wanddicke und den Nachweis von Flüssigkeit sind weder im Messzeitpunktvergleich noch im Gruppenvergleich statistisch signifikante Unterschiede ersichtlich (Abbildung 61, 62, 63).

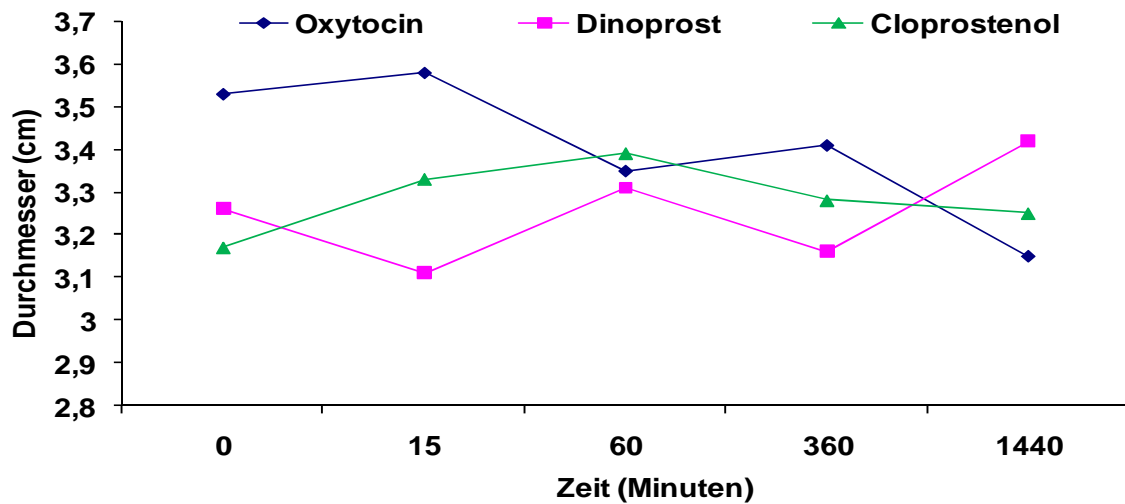


Abbildung 61: Verlauf des Durchmessers der rechten Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

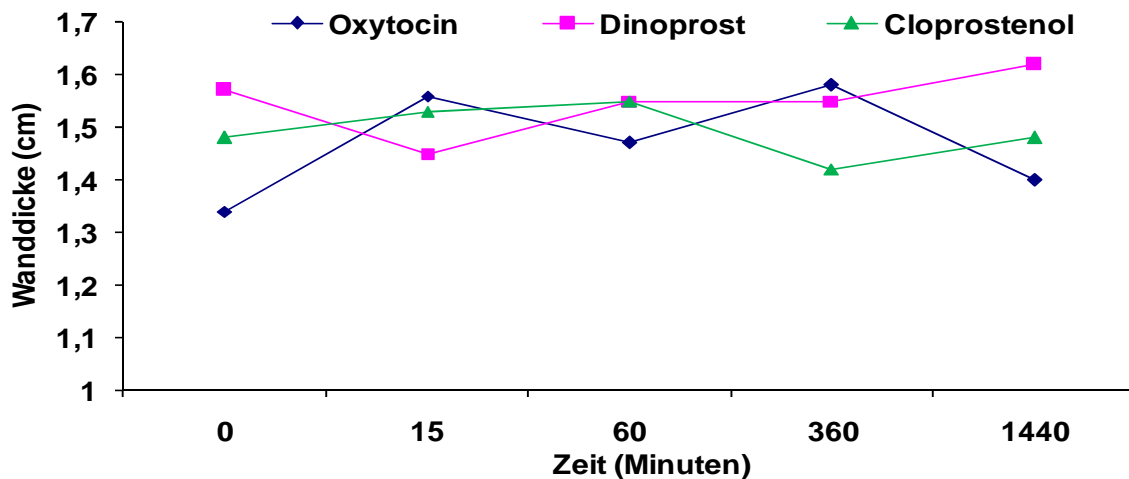


Abbildung 62: Verlauf der Wanddicke der rechten Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

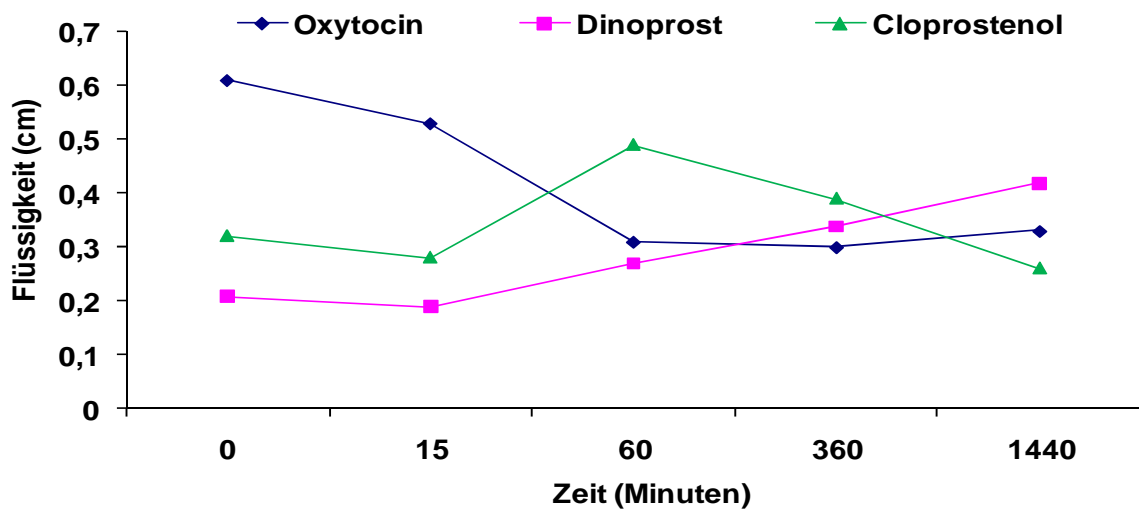


Abbildung 63: Verlauf der Flüssigkeitsmenge in der rechten Gebärmutterhornmitte vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

Die an der rechten Gebärmutterhornspitze erhobenen Parameter (Durchmesser, Wanddicke und Nachweis von Flüssigkeit) ergeben im Messzeitpunktvergleich und im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 64, 65, 66).

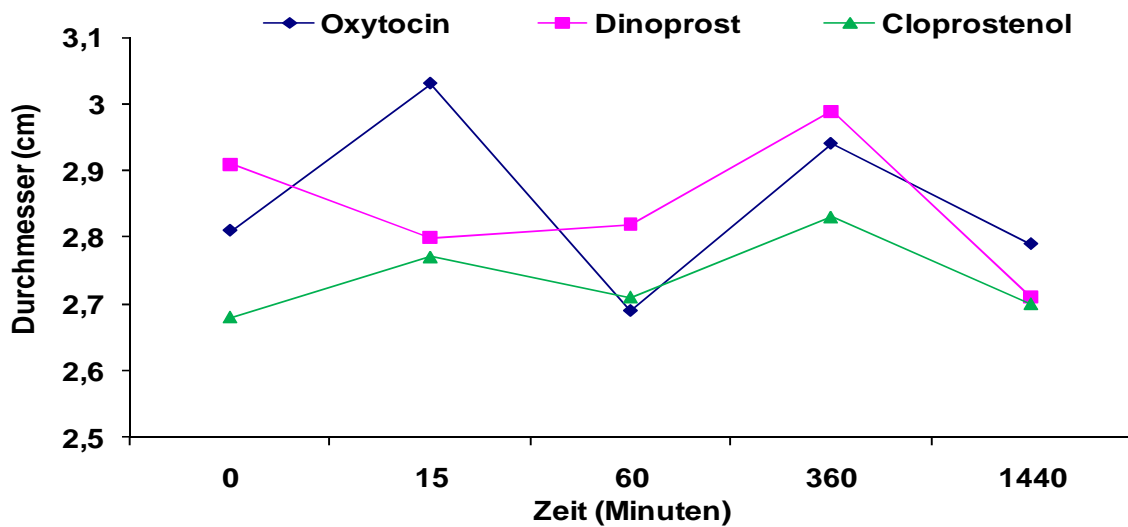


Abbildung 64: Verlauf des Durchmessers der rechten Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

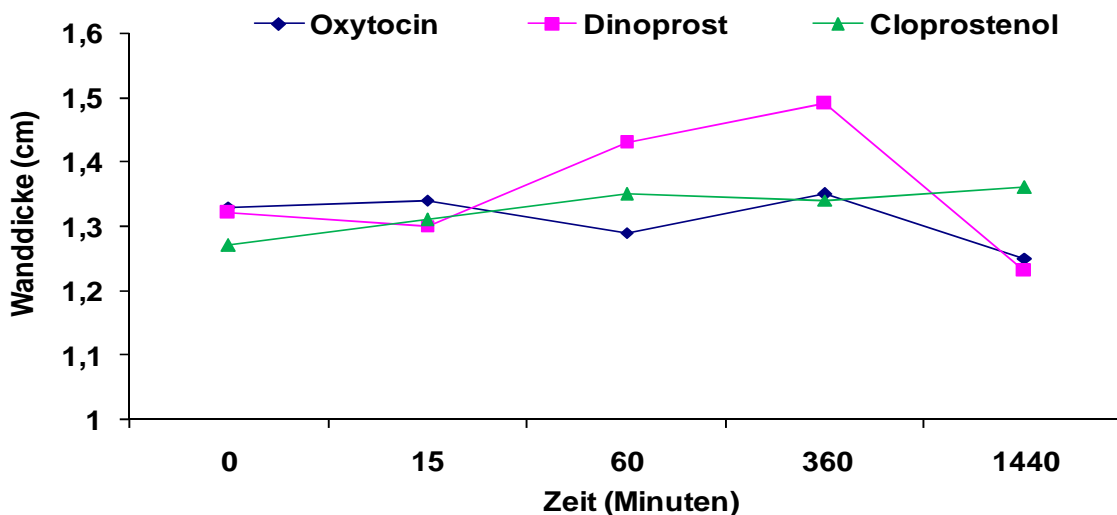


Abbildung 65: Verlauf der Wanddicke der rechten Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

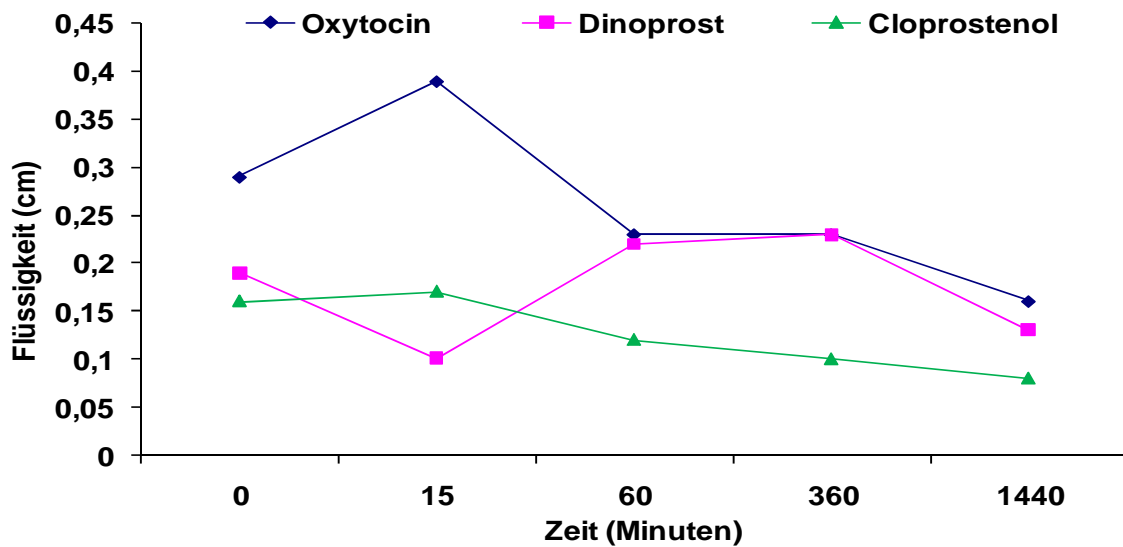


Abbildung 66: Verlauf der Flüssigkeitsmenge der rechten Gebärmutterhornspitze vor und nach der Medikamentenapplikation (n = 44); angegeben ist der arithmetische Mittelwert zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

4.8 Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Stuten in Gruppe 2 zwischen den unterschiedlichen Medikationen

Bei 44 Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance entwickelten 14 Stuten unerwünschte Nebenwirkungen. Die meisten Stuten wiesen diese nach der Applikation von Dinoprost und nur wenige nach Verabreichung von Cloprostenol auf. Nach der Gabe von Oxytocin wurden keine Nebenwirkungen festgestellt (Abbildung 67).

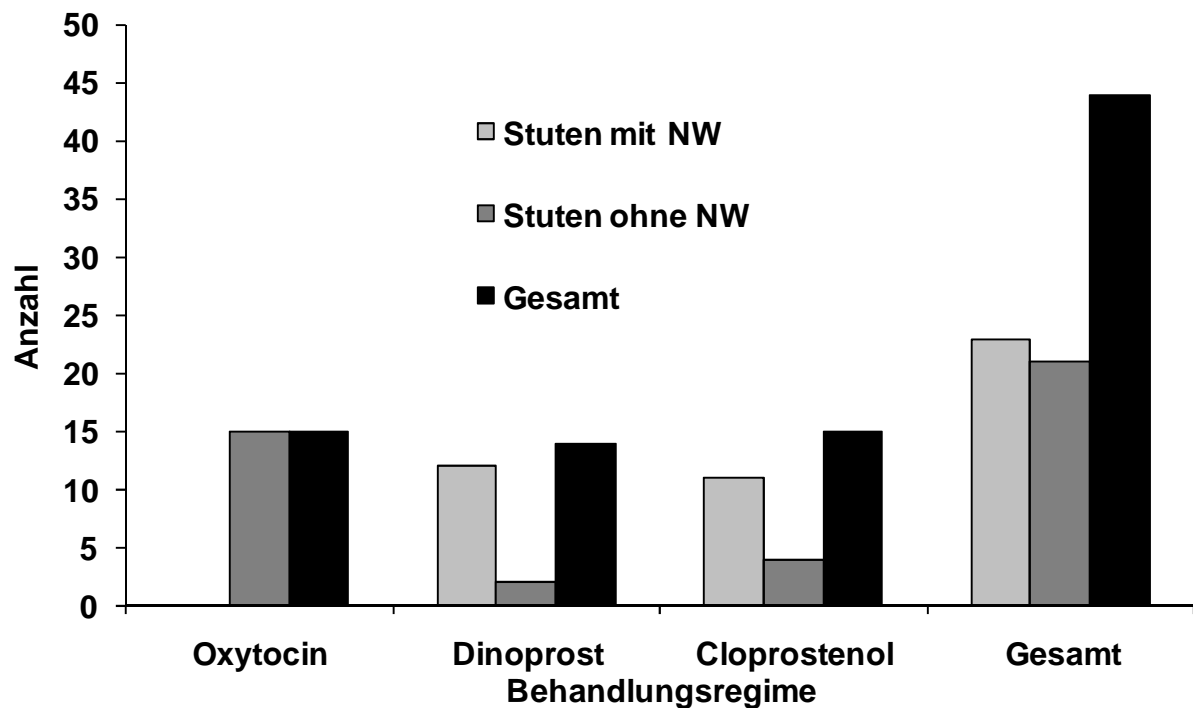


Abbildung 67: Absolute Häufigkeit der Nebenwirkungen (NW) bei Oxytocin, Dinoprost und Cloprostenol bei Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (n = 44)

Ein positives Trächtigkeitsergebnis konnte bei vier von 23 Stuten, welche Nebenwirkungen entwickelt haben, nachgewiesen werden (Tabelle 26).

Tabelle 26: Absolute Häufigkeit der Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance mit und ohne Nebenwirkungerscheinungen (NW) nach der Applikation von Dinoprost und Cloprostenol (n = 29)

	Tragend	Nicht-tragend
Dinoprost		
Mit NW	2	10
Ohne NW	1	1
Cloprostenol		
Mit NW	5	6
Ohne NW	1	3
Gesamt	9 (31 %)	20 (69 %)

Mit $p < 0,05$ ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen statistisch signifikant.

Schwitzen ist die am signifikant häufigsten auftretende Nebenwirkung ($p < 0,05$) (Abbildung 68; Tabelle 27).

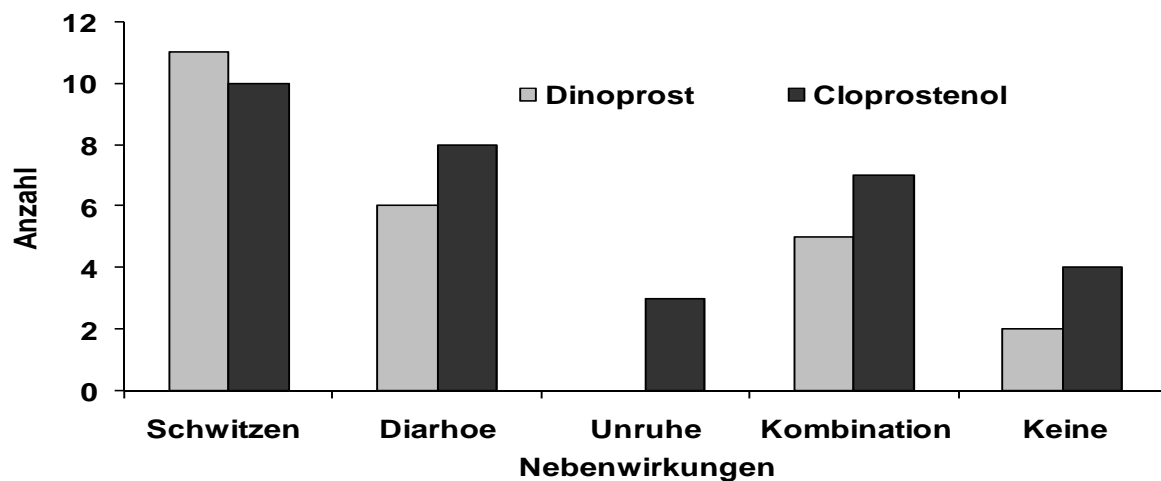


Abbildung 68: Absolute Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Gabe von Dinoprost und Cloprostenol an Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance ($n = 29$)

Tabelle 27: Vorkommen der unterschiedlichen Nebenwirkungen nach der Gabe von Dinoprost und Cloprostenol bei den Gruppe 2.2 und 2.3 ($n = 29$)

	Schwitzen	Durchfall	Unruhe	Kombination	Keine
Dinoprost	11	6	0	5	2
Cloprostenol	10	8	3	7	4
Gesamt	21	14	3	12	6

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Fragestellung

Endometritiden gelten als quantitativ wichtigste Erkrankung des Genitaltraktes bei der Stute. Ihren Behandlungsmöglichkeiten und ihrer Prävention wird eine große Bedeutung beigemessen. Es gibt zahlreiche Behandlungskonzepte der Endometritis, wobei das Grundprinzip das Entfernen von Fremdmaterial aus dem Cavum uteri und die Förderung der uterinen Clearance ist.

Es sind mehrere Gründe für die Retention von Flüssigkeit im Uterus aufzuweisen. Dazu gehören eine nach ventral verlagerte Gebärmutter (LeBlanc, 2008), eine mangelhafte Lymphdrainage, ein unvollständiger Zervixschluss (LeBlanc et al., 1994), eine Dilatation der Gebärmutterhörner *post partum* (Newcombe, 1998) und intrinsische Kontraktionsdefekte des Myometriums (Rigby et al., 2001). Genitalgesunde Stuten sind in der Lage Flüssigkeit 6 - 12 Stunden nach der Belegung selbstständig zu eliminieren (Troedsson, 1997). Bei Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance verbleibt die Flüssigkeit in der Gebärmutter und es entwickelt sich als Folge eine besamungsinduzierte Endometritis (post-breeding-endometritis).

Stuten mit einer gestörten uterinen Selbstentleerung, die als Risikofaktor für die sogenannte post-breeding-endometritis gilt, werden signifikant seltener tragend als genitalgesunde Stuten (Evans et al., 1986; Allen und Pycock, 1988; Troedsson und Liu, 1991). Geringe intrauterine Flüssigkeitsansammlungen zu Rossebeginn werden gelegentlich auch bei gesunden Stuten detektiert, welche selbstständig in der Lage sind, diese wieder zu eliminieren, während größere Mengen im Östrus als pathologisch einzustufen sind. Die Anwendung von Uterotonika in der Rosse dient der Endometritistherapie und -prophylaxe, um die myometriale Aktivität zu fördern.

Auf dem Markt befinden sich zahlreiche Medikamente zur Förderung der uterinen Clearance (Oxytocin, natürliche und synthetische Prostaglandine, Ergometrin). Bisher liegen nur wenige Studien über den Vergleich und die Wirkung hinsichtlich der Trächtigkeitsrate und der Wirkung auf Kontraktion, Gesamtdurchmesser, Wanddicke und Flüssigkeitsmenge im Uterus vor.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, den potentiellen Einfluss von Oxytocin, Dinoprost und Cloprostenol, verabreicht während des Östrus, auf die

uterine Clearance sowie die Trächtigkeitsrate von Stuten mit und ohne intrauterinen Flüssigkeitsansammlungen zu ermitteln.

5.2 Diskussion der Methodik

Die Untersuchungen wurden an einem heterogenen Patientenkollektiv durchgeführt, um einen Vergleich zwischen genitalgesunden und Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance zu erzielen. Dies spiegelt die Situation in der Praxis wieder. Alle Stuten standen zum Zeitpunkt der Messungen auf dem Gestüt, so dass in diesem Zeitraum gleiche Haltungs- und Umgebungsbedingungen für die Tiere gewährleistet waren. Es gingen 84 Stuten in den Versuch ein, davon waren 40 genitalgesund und 44 Stuten zeigten eine unzureichende uterine Clearance. Jede Stute wurde einmalig in den Versuch aufgenommen und erhielt einmalig eine Medikation. Die Stuten wurden nur mit Sperma von Hengsten besamt, die nachweislich eine gute Fertilität besitzen.

Die Messung der uterinen Kontraktionen erfolgte sonographisch nach der in der Literatur beschriebenen Methode (Pansegrau, 2008). Die Stuten wurden für die Messungen nicht medikamentös ruhiggestellt, da eine Sedation aufgrund der zu erwartenden Beeinflussung der Uterusmotilität Einfluss auf die Versuchsergebnisse nimmt. Schatzmann et al. (1994) verglichen den Effekt von Xylazin, Romifidin und Detomidin auf die Uteruskontraktilität mit der Ballonmessmethode, wobei sich bei eingesetzten α_2 -Rezeptor-Agonisten eine zwischen 18 und 20 Minuten andauernde Steigerung des intrauterinen Druckes bis zu 71 % messen ließ. Gibbs und Troedsson (1995) erzielten gleiche Befunde mit Hilfe des Elektromyogramms (EMG). Acepromazin hingegen verringert den intrauterinen Druck im EMG (Gibbs und Troedsson, 1995).

Die sonographische Methode der Kontraktionsmessung ist eine nicht invasive und praktisch einfache Möglichkeit der Kontraktionserfassung und im Gegensatz zu Uterusdruckmassagen, Elektromyographie und Szintigraphie auch unter Praxisbedingungen möglich. Die Messung der uterinen Kontraktilität erfolgte in der Mitte des rechten Uterushorns. Für die Messungen wurde das Uterushorn gewählt, da im Horn insgesamt mehr Kontraktionen als im Uteruskörper zu erwarten sind (Campbell und England, 2002).

Nikolakopoulos und Watson (2000) zeigten, dass es durch transrektale Manipulation nicht zu einem Anstieg der Oxytocin- oder PGFM-Konzentration im Blut der Versuchstiere kam, und daher keine Verfälschung der Uteruskontraktionen durch manuelle Manipulation zu erwarten war. Taverne et al. (1979), die die Uteruskontraktion elektromyographisch gemessen haben, machten allerdings deutlich, dass schon ein unspezifischer Umgebungsreiz, wie zum Beispiel das Öffnen der Stalltür und menschliche Stimmen, myometriale Reaktionen auslösen können.

Die myometriale Aktivität wurde bei den genitalgesunden Stuten zu fünf Messzeitpunkten ermittelt: 0, 15, 60, 360 und 1440 Minuten, wobei der Zeitpunkt Null vier Stunden nach der Besamung lag. Dies ist der Zeitpunkt, an dem die Stuten eine entzündliche Reaktion auf die Besamung zeigen (Pycock, 2006; Brinsko et al., 1991). Bei den Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance wurde ebenfalls zu fünf Zeitpunkten (0; 15; 60; 360; 1440 Minuten) gemessen, wobei der Zeitpunkt Null dem der Erstvorstellung und Behandlungsbeginn entspricht. Dadurch war ein zeitlicher Verlaufsüberblick über die Kontraktion möglich.

Die Auswertung erfolgte anhand eines Scoresystems (Pansegrau, 2008) von 0 (keine Kontraktionen) bis 4 (starke Kontraktionen), in Anlehnung an ältere Studien (Köllmann, 2004; Cross und Ginther, 1988; Griffin und Ginther, 1990; Nikolakopoulos und Watson, 2000). In der vorliegenden Studie wurde, wie schon in früheren Untersuchungen, das B-Mode-Verfahren bei der transrektalen Sonographie eingesetzt (Cross und Ginther, 1988; Griffin und Ginther, 1990; Gastal et al., 1998). Campbell und England (2002) setzten eine Kombination aus B- und M-Mode ein, um Frequenz, Dauer und Amplituden der Kontraktionen zu dokumentieren. Das B-Mode-Verfahren bietet den Vorteil, Bewegungen der dem Uterus ventral anliegenden Darmteile zu beobachten, um diese so von den Eigenkontraktionen des Uterus abgrenzen zu können.

Die bakteriologische und zytologische Probenentnahme fand während der gynäkologischen Untersuchung durch den Haustierarzt oder auf dem Gestüt statt. Ausgenommen waren Stuten mit einem gesunden Fohlen bei Fuß oder dreijährige Maidenstuten. Die Bearbeitung der mikrobiologischen Tupfer fand in entsprechenden Instituten statt (siehe 3.3.5). Die Auswertung der Zytologie erfolgte vor Ort auf dem Gestüt. Die bedeckten Tupfersysteme wurden unter Handschutz mit digitaler Kontrolle eingeführt. Die Probenentnahme mit Hilfe eines Spekulum wurde

vermieden, da die Toleranz der Stuten bei einer Untersuchung ohne Spekulum höher ist (Walter und Wehrend, 2009).

Hinsichtlich der Häufigkeit der nachgewiesenen Keime in der bakteriologischen Untersuchung zeigt sich, dass die Resultate mit denen aus vorangegangenen Studien übereinstimmen (Ricketts und Mackintosh, 1987; Riddle et al., 2007; Neuberg, 2009), was auf die Vergleichbarkeit der untersuchten Stuten mit den Tieren, die in anderen Feldstudien verwendet wurden, hinweist.

Die zytologischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des CytologyBrush[®] durchgeführt, da dieser einfach zu handhaben ist und nachweisbar gut auswertbare Proben liefert (Neuberg, 2009). Die entnommenen Proben wurden mit Hilfe der Eosin-Thiazin-Methode gefärbt, da diese schnell und einfach durchführbar ist und eine gute Differenzierung zwischen Endometriumszellen und neutrophilen Granulozyten erlaubt (Walter und Wehrend, 2009). Die Interpretation der exfoliativen Endometriumzytologie erfolgte modifiziert nach Ricketts und Mackintosh (1987) nach vorhandenen und nicht vorhandenen neutrophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld.

Die Messung des Durchmessers, der Wanddicke und der Flüssigkeit im Lumen der Gebärmutter erfolgte mit Hilfe der transrektalen Sonographie. Dabei wurde die Gebärmutter in acht Lokalisationen unterteilt. An jeder Stelle wurde zu den definierten Zeitpunkten gemessen. Dadurch war ein Vergleich zwischen den unterschiedlichen Medikationsgruppen und dem zeitlichen Verlauf möglich, sodass gegebenenfalls Unterschiede, welche aufgrund der verschiedenen Halbwertszeiten der unterschiedlichen Medikationen auftreten können, festzustellen waren. Weiterhin war ein Vergleich zwischen genitalgesunden und Stuten mit eingeschränkter uteriner Kontraktilität möglich.

Die Differenzierung von Lumenveränderungen der Gebärmutter, insbesondere der Hörner, kann auch Folge von ventral gelegenen Darmschlingen sein und nicht unbedingt kontraktionsbedingt. Köllmann (2004) stellte fest, dass in einem längeren Untersuchungsintervall von 20 Minuten die Ursache dieser Lumenverengungen genau nachvollziehbar ist. Eine derartige Dauer der Messungen war in der eigenen Studie aufgrund der kürzeren Zeitintervalle nicht möglich.

Bei der statistischen Auswertung trat das Problem auf, dass die Behandlungsgruppen teilweise aus relativ wenigen Individuen bestanden. Aus

diesem Grund mussten die verwendeten statistischen Tests den entsprechenden Fragestellungen angepasst werden bzw. wurde in einigen Vergleichen keine statistische Überprüfung des Unterschiedes durchgeführt.

5.3 Diskussion der Literatur

In der Literatur wird beschrieben, dass Oxytocin sich besonders gut zur Elimination von Flüssigkeit aus dem Cavum uteri eignet (Rasch et al., 1996; Pycock, 2006; Pycock und Newcombe, 1996). Eine der ersten Veröffentlichungen zu diesem Thema stammt von Goddard und Allen (1985), welche die kontraktile Wirkung von Oxytocin und Prostaglandinen (Troedsson et al. 1995; Cadario et al., 1999; Combs et al., 1995) auf das Myometrium bei Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance beschreiben. Allerdings wird eine frühzeitige luteale Regression bei der Gabe von Prostaglandinen *post ovulationem* diskutiert, die zu einer verringerten Trächtigkeitsrate führen kann (Troedsson et al., 2001; Nie et al., 2002; Brendemuehl, 2002). So zeigte Brendemuehl (2002), dass es auch bei unterschiedlicher Dosierung von Cloprostenol (250 und 500 µg) zu einem Abfall des Progesteronspiegels kommt und infolgedessen die Trächtigkeitsrate vermindert wird.

Cadario et al. (1999) verglichen die Wirkung unterschiedlicher Dosierungen von Oxytocin (0 I. E.; 2,5 I. E.; 5 I. E.; 10 I. E.) auf die myometriale Aktivität bei je vier genitalgesunden Stuten und vier Stuten mit eingeschränkter uteriner Clearance über 25 Minuten. Hierzu wurden an Horn, Corpus und Zervix eingesetzte Mikrosensoren verwendet. Mit zunehmender Dosis stieg die Anzahl der Kontraktionen in beiden Gruppen. Oxytocin wurde intravenös verabreicht, wodurch es im Gegensatz zur vorliegenden Studie schneller anfluten konnte. Die Stuten wurden nicht besamt, so dass keine Angaben über die Trächtigkeitsrate möglich waren. Jede Stute erhielt innerhalb von 150 Minuten zwei unterschiedliche Applikationen, so dass eventuelle Restkontraktionen aus der ersten Behandlung nicht auszuschließen sind.

Das Ergebnis der Studie von Brendemuehl (2002) ergab, dass die einfache oder mehrfache Applikation von Oxytocin (je 20 I. E. intramuskulär) *post ovulationem* im Vergleich zu der Gabe von Cloprostenol (250 µg intramuskulär) nach der Ovulation den Progesteronspiegel nicht senkt und keine verminderte Trächtigkeitsrate nach sich zieht. Acht Stuten wurden nach Ovulationsinduktion besamt. Der Tag der

Ovulation entsprach dem Behandlungsbeginn. Bei jeder Stute wurde nach der Trächtigkeitsuntersuchung die Luteolyse mit der Applikation von Cloprostenol eingeleitet. Die Stuten wurden in der folgenden Rosse einer weiteren Gruppe zugeordnet. Es wurden ausschließlich genitalgesunde Stuten untersucht. Auf uterine Parameter und die Kontraktilität wurde nicht eingegangen.

Nie et al. (2002) simulierten an 35 genitalgesunden Stuten die Behandlung von Stuten, die anfällig für eine post-breeding-endometritis sind. Die Stuten wurden in zwei Gruppen unterteilt: 1. eine Oxytocingruppe (20 I. E. alle 6 Stunden) und 2. Eine Cloprostenolgruppe (250 µg alle 24 Stunden) vier Stunden *post inseminationem* bis zwei Tage *post ovulationem*. Sie stellten keine Unterschiede in der Trächtigkeitsrate zwischen den Gruppen fest. In der Cloprostenolgruppe war von Tag zwei bis sieben *post ovulationem* ein verminderter Progesteronspiegel nachweisbar. Allerdings gibt die Studie keine Auskunft über die Kontraktilität des Uterus. Es ist anzuzweifeln, ob sich die Ergebnisse auf Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance übertragen lassen.

In einem Vergleich von Campbell und England (2002) zwischen der intravenösen Applikation von Oxytocin und der intrauterinen Gabe von Oxytocin bei acht Stuten wurde festgestellt, dass nach intravenöser Gabe die Kontraktionen im Gebärmutterhorn gesunken sind und im Corpus uteri keine Unterschiede *prae* und *post applicationem* festzustellen waren. Nach der Gabe von Oxytocin intrauterin wurde eine Zunahme der Kontraktionen sowohl in den Hörnern als auch im Gebärmutterkörper verzeichnet; wurden zusätzlich 10 ml physiologische NaCl-Lösung in den Uterus instilliert, sank die Zahl der Kontraktionen ab. In Bezug auf die Dosierung von Oxytocin stellten Campbell und England (2002) fest, dass nach Gabe von 5 I. E. Oxytocin ein signifikanter Anstieg der Kontraktionen in den Hörnern nachzuweisen war, während im Corpus uteri die Zunahme der Kontraktionen nach 10 I. E. Oxytocin am größten war. Die Gabe von 30 I. E. erzeugte einen Rückgang der Kontraktionen.

Gutjahr et al. (2000) stellten fest, dass die Oxytocingabe vor der Ovulation einen größeren Einfluss auf die uterine Clearance zeigt als *post ovulationem*. Die Kontraktionen wurden mit Hilfe von Messfühlern in Vagina, Uterus und auf der Haut erfasst und mit Hilfe von Visualizern auf einem Bildschirm sichtbargemacht. Mit Hilfe des vaginalen Sensors war es möglich uterine Kontraktionen von abdominalen Bewegungen zu differenzieren. Die Stuten erhielten 10 I. E. und 25 I. E. Oxytocin

intravenös, dadurch war eine schnelle Anflutung im Vergleich zur eigenen Studie möglich. Initial waren bei der höheren Dosierung stärkere Kontraktionen nachweisbar. Infolge des höheren Plasmaöstrogenspiegels spricht das Myometrium während der Rosse, aufgrund einer höheren Rezeptordichte, besser auf Oxytocin an. Um den gleichen Effekt zu erzielen, sind daher post ovulationem höhere Dosierungen notwendig (Stull und Evans, 1989).

In der Feldstudie (411 Stuten in 746 Östruszyklen) von Zent und Troedsson (1998) zur Behandlung einer uterinen Flüssigkeitsakkumulation bei Stuten wurden ebenfalls Behandlungsmethoden miteinander verglichen, wobei auch ein Vergleich zwischen Oxytocin und Prostaglandinen sowie einer Kombination aus beiden und der Uteruslavage mit Oxytocinapplikation erfolgte. Die Medikamente wurden *post ovulationem* appliziert. In der Trächtigkeitsrate erwies sich kein Unterschied nach den unterschiedlichen Medikationen. Die Autoren geben nicht an, ob natürliche oder synthetische Prostaglandine appliziert worden sind und in welcher Dosierung die Medikationen erfolgte. Zudem wurden alle Stuten mit einer uterinen Infusion mit einer Kombination von Penicillin und Gentamicin behandelt.

Pycock und Newcombe (1996) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer antibiotischen Behandlung der Stute parallel zur Oxytocinapplikation. Es stellte sich eine erhöhte die Trächtigkeitsrate heraus. Sie verglichen an 1267 Stuten die alleinige Oxytocin- (25 I. E.) oder Antibiotikabehandlung sowie deren Kombination miteinander. Es lies sich kein Unterschied zwischen den Einzelapplikationen nachweisen, während die Gabe von Oxytocin und Antibiotikum die Trächtigkeitsrate signifikant steigerte. Die Studie besitzt aufgrund der hohen Fallzahlen eine große Aussagekraft. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika ist aus unterschiedlichen Gründen jedoch abzulehnen.

Combs et al. (1995) bestätigten, dass nach der Gabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (5 mg) und Cloprostenol (2 mg) Stuten ($n = 4$) mit verminderter Clearance mehr radiokolloide Flüssigkeit nach Cloprostenolgabe eliminieren im Gegensatz zu der Gabe von $\text{PGF}_{2\alpha}$. Auf Kontraktion und weitere uterine Parameter wird in dieser Studie nicht eingegangen.

Goddard und Allen (1985) verglichen die myometriale Aktivität von Oxytocin (2 I. E.), Dinoprost (2,5 mg) und Cloprostenol (75 μg) an fünf Ponystuten unterschiedlichen Zyklusstandes. Die myometriale Aktivität wurde mit Hilfe von empfindlichen Kathetern in Uterus und Vagina über eine Stunde gemessen. Diese Studie ist aufgrund der

unterschiedlichen Zyklusstände nicht direkt mit der vorliegenden Studie zu vergleichen. Die Wirkung der Medikamente beispielsweise von Oxytocin ist aufgrund von reduzierten Rezeptoren im Anöstrus vermindert. Weiterhin wurden die Stuten nicht besamt, sodass ausschließlich eine Aussage über die Aktivierung des Myometriums möglich ist. Es ist nicht bekannt, ob intrauterine Flüssigkeit vorhanden war.

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Grundsätzlich ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass sich die Trächtigkeitsergebnisse nur auf die Rosse beziehen, in welcher die Behandlung erfolgte und somit nicht das endgültige Trächtigkeitsergebnis am Ende der Zuchtsaison widerspiegelt.

Zusammenhang zwischen Alter und Trächtigkeitsrate

Betrachtet man das Verhältnis zwischen Alter und Trächtigkeitsrate so kann man sagen, dass junge Stuten signifikant häufiger tragend geworden sind. Diese Feststellung kann sehr gut mit den Angaben in der Literatur erklärt werden. Es ist bekannt, dass ältere Stuten (> 14 Jahre) häufiger intrauterine Flüssigkeitsansammlungen und uterine Infektionen zeigen (Carneval and Ginther, 1992; LeBlanc, 1997). Zudem wird insbesondere bei pluriparen Stuten über ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterinfektionen berichtet (Zent und Troedsson, 1998). Die altersbedingte Fruchtbarkeitsdepression kann auch im Zusammenhang mit Endometrose, reduziertem Lymphabfluss, starker Abknickung des Uterus über die Beckensymphyse nach ventral und verminderter myometrialer Aktivität stehen. Die Endometrose tritt nach der Studie von Schoon et al. (1994) vorwiegend bei älteren Stuten auf, wobei es keinen Bezug zu der Anzahl der Abfohlungen gibt.

Bakteriologische Untersuchung

Am häufigsten wurden durch die bakteriologischen Untersuchungen von Uterustupfern *Escherichia coli* diagnostiziert. In weiteren 32 % der Stuten mit positiver bakteriologischer Untersuchung ließen sich β -hämolisierende Streptokokken nachweisen. Ähnliche Ergebnisse erzielten Neuberger (2009) und

LeBlanc et al. (2007b). Es ist bekannt, dass β -hämolyisierende Streptokokken die wichtigsten Erreger bakteriell bedingter Infektionen der Gebärmutter beim Pferd sind (Ricketts und Mackintosh, 1987; Watson, 2000; Riddle et al., 2007).

Ein Grund für die hohe Anzahl an nachgewiesenen *Escherichia coli* ist nicht klar. Es ist bekannt, dass in Kontrolltupfern, die bei Stuten nach einer Endometritisbehandlung wegen einer Infektion mit β -hämolyisierende Streptokokken entnommen wurden, häufiger *Escherichia coli* nachgewiesen werden (Neuberg, 2009). Bei wie vielen Stuten im Heimatbestand vor Aufstallung in das Gestüt dies der Fall ist, konnte anhand der Datenlage nicht analysiert werden.

Eine quantitativ untergeordnete Rolle als Verursacher von Endometritiden weisen Pseudomonaden und *Klebsiella spp* auf. Sie wurden in der vorliegenden Studie nur in geringem Maße (4 %) nachgewiesen. Häufiger treten diese Keime im Natursprung auf, da sie in der Regel während des natürlichen Deckaktes übertragen werden (Riddle et al., 2007).

In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass bei dem überwiegenden Anteil an Stuten mit Nachweis von Bakterien in der Uterustupferprobe kein Nachweis von neutrophilen Granulozyten in der exfoliativen Endometriumszytologie gelang. Dies kann dafür sprechen, dass ein Bakteriennachweis nicht zwangsläufig eine Entzündung in der Gebärmutter hervorruft, sondern es sich um eine opportunistische Keimflora handeln kann (Huchzermeyer et al., 2002; Neuberg 2009). Es ist jedoch auch zu bedenken, dass diese Beobachtung Ursache einer inadäquat gewonnenen Tupferprobe sein kann.

Zytologische Untersuchung

In der eigenen Studie wurde stellte sich heraus, dass bei dem überwiegenden Anteil der Stuten (71 %) mit Nachweis von Bakterien in der Uterustupferprobe kein Nachweis von neutrophilen Granulozyten in der exfoliativen Endometriumszytologie gelang. Aufgrund der Einschlusskriterien wurde auch bei all diesen Stuten Flüssigkeit in der Gebärmutter nachgewiesen. Uterine Flüssigkeitsansammlungen in der Gebärmutter ohne den Nachweis von neutrophilen Granulozyten werden in der Regel nicht als Entzündung angesehen. Sie können auch Ursache mangelnder uteriner Clearancemechanismen sein, ohne dass es zu einer bakteriellen Besiedlung des Uterus kommt. Es muss daher nicht zwangsläufig ein Zusammenhang zwischen bakteriologischer und zytologischer Untersuchung bestehen. Vor der Besamung

vorhandene Flüssigkeit muss infolgedessen nicht unbedingt Ursache einer durch Bakterien induzierten Endometritis sein. McKinnon et al. (1993) stellte fest, dass anhand der Echogenität in der sonographischen Untersuchung eine Aussage über das Zellbild in der Zytologie möglich ist. Stuten der eigenen Studie zeigten alle eine Echogenität von Grad drei und vier, das heißt mit hypo- oder anechogenem Schallbild. Stuten mit dem Grad eins und zwei wurden aus der Studie ausgeschlossen. Hyperechogene oder semiechogene Flüssigkeitscharakteristika sprechen für das Vorhandensein einer hohen Anzahl an neutrophilen Granulozyten (McKinnon et al., 1993).

In der eigenen Studie wurde nicht untersucht, ob sich die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach der Besamung verändert. Bei Stuten mit einer unzureichenden uterinen Clearance kann es nach der Insemination zu einer vermehrten uterinen Flüssigkeit oder sogar zu einer persistierenden belegungsinduzierten Endometritis, die die Trächtigkeitsrate stark minimiert, kommen. Betroffene Stuten bilden vermehrte Mukus und zeigen eine Hyperplasie der Uterindrüsen (Pycock, 2006; Rasch et al., 1996; Newcombe 1998). Da in dieser Studie die Proben vor der Besamung genommen worden sind, können diese Ergebnisse weder bestätigt noch widerlegt werden.

Genitalgesunde Stuten weisen nach acht bis zwölf Stunden post inseminationem eine deutliche Reduktion der neutrophilen Granulozyten im Uterussekret auf (Aurich und Kolm, 2007).

Zusammenhang zwischen Medikationen und Trächtigkeitsrate

Zwischen den unterschiedlichen Behandlungen lassen sich statistisch keine signifikanten Unterschiede in der Trächtigkeitsrate feststellen. Dies gilt sowohl für die genitalgesunden Stuten als auch für die Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Nie et al. (2002) und Brendemuehl (2002) in einem Vergleich von Oxytocin und Cloprostenol. Hier zeigte sich nach der Cloprostenolgabe ein gering verminderter Progesteronspiegel, welcher auf die Fertilität aber keinen negativen Einfluss ausübte. Auch Zent und Troedsson (1998) stellten fest, dass die Behandlung von Stuten mit besamungsinduzierter Flüssigkeitsansammlung mit Hilfe von Uterusspülungen oder Uterotonika nur einen geringen Effekt auf die Trächtigkeitsrate aufwies.

Uterusparameter: Durchmesser, Wanddicke, Flüssigkeit im Lumen

In der Gruppe der gesunden Stuten sind ausschließlich Zeitunterschiede bei den Parametern Durchmesser und Wanddicke des Uterus aufgetreten. Diese Unterschiede können Folge der myometrialen Kontraktionen sein. Aufgrund der Einschlusskriterien sollte keine Flüssigkeit in der Gebärmutter vor der ersten Applikation vorhanden sein. Der Parameter Flüssigkeit im Lumen zeigt weder signifikante Veränderungen in der Zeit noch im Gruppenvergleich bei genitalgesunden Stuten.

In der Literatur gibt es bisher keine vergleichbare Studie in der diese drei Parameter untersucht worden sind. In der Studie von LeBlanc et al. (1994) wurde die Elimination von radioaktivmarkierter Flüssigkeit aus der Gebärmutter gemessen. Die Stuten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (n = 6) genitalgesund und Gruppe 2 (n = 7) anfällig für Endometritis. Alle Stuten eliminierten nach Oxytocingabe (20 I. E. intravenös) über 90 % der Flüssigkeit innerhalb von dreißig Minuten. Ohne Oxytocinapplikation wurde bei den Stuten aus Gruppe 1 50 - 80 % des radioaktiven Materials eliminiert, während Stuten aus Gruppe 2 unter 5 % entleert hatten. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde eine höhere Dosierung von Oxytocin verwendet, welche ein Grund für die verbesserte Elimination sein kann.

Uterine Kontraktionen

In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass es zwischen den Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede in den uterinen Kontraktionen gibt. Im Zeitverlauf war bei den genitalgesunden und den Stuten mit mangelhafter Clearance in der Oxytocingruppe eine Zunahme zwischen null und fünfzehn Minuten zu verzeichnen und eine Abnahme zwischen 360 und 1440 Minuten. Die Studie von Goddard und Allen (1985) bestätigt dieses Ergebnis. Auch hier zeigte die Oxytocingruppe eine Zunahme an Kontraktionen in den ersten fünfzehn Minuten. Aufgrund eines kürzeren Untersuchungsintervalls kann über einen späteren Zeitraum keine vergleichende Aussage getroffen werden. Nach der Gabe von Dinoprost und Cloprostenol wurden in der Studie keine signifikanten Unterschiede festgestellt, die Intensität der Kontraktionen zeigte sich schwächer, dafür über einen längeren Zeitraum (sechzig Minuten). Die schnellere Anflutung von Oxytocin kann auch Ursache der Applikationsform in der Studie von Goddard und Allen (1985) sein. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde Oxytocin intravenös mit einer Dosierung

von 2 l. E. pro Stute appliziert, wobei es sich um Ponystuten (220 - 335 kg) handelte. Nikolakopoulos und Watson (2000) untersuchten ausschließlich die Wirkung von Oxytocin auf die uterine Kontraktilität bei genitalgesunden Stuten und Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance. Sie stellten fest, dass bei gesunden Stuten im Östrus die uterine Kontraktion höher ist im Vergleich zu Stuten im Diöstrus und Stuten mit mangelhaftem Clearancemechanismus. Bei gesunden Stuten fällt die uterine Aktivität schneller (sechs Minuten) wieder auf den Ausgangswert zurück, im Gegensatz zu Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (acht Minuten). Das konnte in der eigenen Studie nicht festgestellt werden.

Nebenwirkungen

Das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen nach der Gabe von Prostaglandinen ist in der Literatur beschrieben (Douglas et al., 1974; Miller et al., 1976; Schultz, 1980) und wird in der eigenen Studie bestätigt. Schwitzen und Diarrhoe treten signifikant häufiger nach der Gabe von Dinoprost (5 mg) und Cloprostenol (250 µg) auf. Weiterhin wurde Unruhe bei einzelnen Stuten beobachtet. Dies war allerdings nicht statistisch signifikant. Kolikähnliche Nebenwirkungen wurden in der eigenen Studie nicht beobachtet. Atem- und Herzfrequenz wurden nicht gemessen.

Ähnliche Ergebnisse stellten Nie et al. (2004) in einem Vergleich von unterschiedlichen Dosierungen von natürlichem PGF_{2α} und Cloprostenol in Bezug auf die Verkürzung des Zyklus und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, wie erhöhte Atemfrequenz, Herzfrequenz, Schwitzen und Veränderung der Rektaltemperatur heraus. Diese Nebenwirkungen waren bei 10 mg PGF_{2α} und 500 µg Cloprostenol über sechzig Minuten nachweisbar. Das kann durch die Ergebnisse der eigenen Studie bestätigt werden.

Auffällig war, dass das Schwitzen nach Cloprostenolbehandlung länger nachweisbar war. Dies bestätigt auch die Studie von Miller et al. (1976). Fast alle Stuten zeigten bis zu acht Stunden nach Gabe von Dinoprost und Cloprostenol Diarrhoe. Irvine et al. (2002) und Miller et al. (1976) stellten dosisabhängige Nebenwirkungen fest. Dosierungen von 0,25 mg PGF_{2α} lösten bei keiner Stute Nebenwirkungen aus. Mit zunehmender Dosis (bis 10 mg PGF_{2α}) steigt der Grad der Nebenwirkungen, wie Steigerung in Herz- und Atemfrequenz, Schwitzen und Diarrhoe. Nach der

Applikation von 10 I. E. Oxytocin sind in der durchgeführten Studie keine Nebenwirkungen aufgetreten.

Prostaglandine können in zahlreichen Geweben im Organismus gebildet werden und sind an verschiedenen Vorgängen im Körper beteiligt, wie zum Beispiel Blutdruckregulation, Entzündung, Bronchialtonus, Magensaftsekretion, Wehentätigkeit, Funktionen des Corpus luteum und Thrombozytenaggregation (Steinhilber et al., 2005). Daher ist jede Wirkung, die therapeutisch beabsichtigt ist, von zahlreichen Nebenwirkungen begleitet. Allein $\text{PGF}_{2\alpha}$ bewirkt nicht nur Uteruskontraktionen, sondern auch Kontraktionen der glatten Muskulatur von Bronchien und dem Gastrointestinaltrakt. Infolgedessen kommt es bei Anwendung zur Aktivierung der myometrialen Aktivität auch zur Zunahme der Kontraktion der glatten Muskulatur im Magendarmtrakt, was eine kurzfristige Diarrhoe zur Folge haben kann (Steinhilber et al., 2005).

Oxytocin dagegen hat ein wesentlich kleineres Wirkungsspektrum. Es wirkt ausschließlich auf die Uterusmuskulatur und die myoepithelialen Elemente der Milchdrüse. Nebenwirkungen treten in der Regel nur nach Überdosierungen auf und haben Uterustetanien und eine Relaxation der Gefäßmuskulatur mit Abfall des diastolischen Blutdruckes und reflektorischer Tachykardie zur Folge. Weiterhin ist die Halbwertszeit von Oxytocin wesentlich kürzer, so dass auftretende Nebenwirkungen auch schneller wieder abklingen (Neumann und Schenck, 1988).

Bei höheren Dosierungen von Oxytocin (> 20 I. E.) stellten Cadario et al. (1998) tetanische Uteruskontraktionen fest.

5.5 Schlussbetrachtungen und Fazit für die Praxis/ Offene Fragestellungen

In dieser Studie stellte sich heraus, dass es keinen Unterschied zwischen den unterschiedlichen Medikationen Oxytocin, Dinoprost und Cloprostenol in Bezug auf die Uterusparameter und Trächtigkeitsrate gibt. Die Gabe von Uterotonika an genitalgesunde Stuten in der in dieser Studie durchgeführten Art und Weise ist nicht dazu geeignet, die Trächtigkeitsrate zu erhöhen und sollte daher nicht durchgeführt werden.

Im Behandlungszeitraum wurden lediglich Unterschiede im Durchmesser und in der Wanddicke der Gebärmutter deutlich, welche ausschließlich bei genitalgesunden

Stuten auftraten. Dies weist darauf hin, dass bei Stuten mit intrauteriner Flüssigkeitsansammlung ein verminderter Uterustonus zu vermuten ist, der sich auch medikamentös nur unzureichend anregen lässt. Die myometriale Aktivität lässt zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede erkennen. Nur im Zeitverlauf ist in beiden Gruppen ein Anstieg zu Beginn der Untersuchung zu verzeichnen und bei den Stuten aus Gruppe 1 ein Abfall zum Verlaufsende.

Aufgrund der vorkommenden Nebenwirkungen ist die Gabe von Oxytocin der von Prostaglandinen vorzuziehen. Sollten Prostaglandine in der Praxis verwendet werden, ist der Besitzer über Art und Dauer möglicher Nebenwirkungen aufzuklären.

Offen bleibt, ob sich bei einer größeren Fallzahl ein Unterschied in der Trächtigkeitsrate zwischen den Behandlungsgruppen ergeben hätte. Weiterhin wäre es interessant zu wissen, ob nach wiederholter Gabe der Medikamente eine Veränderung in den uterinen Parametern zu beobachten ist.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es herauszufinden, inwiefern sich die drei Medikamente Oxytocin, Dinoprost, Cloprostenol auf die Trächtigkeitsrate und die sonographisch erfassten Uterusparameter (Durchmesser, Wanddicke, Flüssigkeit im Lumen) bei genitalgesunden und Stuten mit Flüssigkeitsansammlungen im Cavum uteri auswirken.

Insgesamt wurden 84 Stuten untersucht, wobei zwischen genitalgesunden Stuten (Gruppe 1, n = 40) und Stuten mit mangelhafter uteriner Clearance (Gruppe 2, n = 44) unterschieden worden ist.

Die beiden Gruppen wurden in weitere Untergruppen unterteilt.

Tiere der Gruppe 1.1 (n = 10) und 2.1 (n = 15) wurden mit Oxytocin (10 I. E. Oxytocin intramuskulär) behandelt. Stuten in den Gruppen 1.2 (n = 11) und 2.2 (n = 14) erhielten Dinoprost (5 mg Dinoprost intramuskulär). Die Stuten in den Gruppen 1.3 (n = 9) und 2.3 (n = 15) wurden mit Cloprostenol (250 µg Cloprostenol intramuskulär) behandelt. Die Stuten der Gruppe 1.4 (n = 10) erhielten kein Medikament.

Bei den Stuten aus Gruppe 1 wurde mit 1500 I. E. hCG die Ovulation bei einer Follikelgröße ab 3,5 cm induziert. Die Besamung fand 24 Stunden *post applicationem* statt.

Der Beginn der sonographischen Uterusmessungen und die Gabe des Medikaments fanden in Gruppe 1 vier Stunden nach der Besamung statt (Zeitpunkt 0). In Gruppe 2 entspricht das der Erstvorstellung und der Feststellung von Flüssigkeit in der Gebärmutter. Alle Stuten wurden zu definierten Zeitpunkten (0; 15; 60; 360; 1440 Minuten) an festgelegten Uteruslokalisationen (Spitze links, Mitte links, Bifurkation links, Korpus kranial, Korpus kaudal, Bifurkation rechts, Mitte rechts, Spitze rechts) sonographisch untersucht.

Folgende relevante Ergebnisse konnten erzielt werden:

- Die Trächtigkeitsrate nimmt mit zunehmendem Alter generell ab.
- Die am häufigsten nachgewiesenen Keimarten waren *Escherichia coli* und β -hämolyisierende Streptokokken ($p < 0,05$).
- Bei dem überwiegenden Anteil der Stuten mit Nachweis von Bakterien in der Uterus-Tupferprobe gelang kein Nachweis von neutrophilen Granulozyten in der exfoliativen Endometriumszytologie.

- Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Trächtigkeitsrate und dem Behandlungsregime festgestellt werden.
- Die sonographisch gemessenen Uteruskontraktionen unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant. Sie veränderten sich jedoch signifikant über den Beobachtungszeitraum. Es erfolgt eine Zunahme zwischen Null und fünfzehn Minuten in beiden Gruppen und in Gruppe 1 eine Abnahme zwischen 360 und 1440 Minuten.
- Der sonographisch gemessene Uterusdurchmesser und die Uteruswanddicke unterschieden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen.
- An einigen Lokalisationen konnten im Beobachtungszeitraum signifikante Veränderungen des Uterusdurchmessers und der Uteruswanddicke in der Gruppe 1 erfasst werden. Da diese nicht in der Gruppe zwei gefunden werden konnten, wird ein verminderter Uteruston bei den Stuten dieser Gruppe vermutet.
- Nach der Gabe von Dinoprost und Cloprostenol treten signifikant häufiger Nebenwirkungen auf als nach Oxytocinapplikation.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich durch die in dieser Untersuchung getesteten Behandlungsregime keine Steigerung der Trächtigkeitsrate erreichen lässt. Nach der Applikation von Prostaglandinen ist häufiger mit Nebenwirkungen zu rechnen als nach der Gabe von Oxytocin.

7 Summary

The main objective of this study was to find out whether and to what extent the drugs oxytocin, dinoprost and cloprostenol have an influence on pregnancy rates and on ultrasound uterus parameters (diameter, wall thickness, fluid in the lumen) in genitally healthy mares and mares with accumulated liquid in the lumen of the uterus.

The total number of examined mares was 84, including 40 genitally healthy mares (group no. 1) and 44 mares with insufficient uterine clearance (group no. 2).

Both groups of mares were sub-divided according to their treatment.

Mares of groups 1.1 (n = 10) and 2.1 (n = 15) were treated with oxytocin (10 I.U. oxytocin intramuscular), mares of groups 1.2 (n = 11) and 2.2 (n = 14) received dinoprost (5 mg dinoprost intramuscular), and mares of groups 1.3 (n = 9) and 2.3 (n = 15) were treated with cloprostenol (250 µg cloprostenol intramuscular). Mares of group 1.4 did not receive any drugs.

To induce ovulation of follicles with a diameter of at least 5 cm, mares of group 1 were treated with 1500 I. U. hCG. Time of insemination was 24 hours *post applicationem* in these mares.

Ultrasound examinations and drug applications started four hours after insemination in group 1 (time 0). In group 2, this point (time 0) corresponded with the first presentation and the time of diagnosis of uterine fluid. The examination protocol was identical in all mares: Ultrasound measures were taken five times (after 0, 15, 60, 360, and 1440 minutes) at specific localizations of the uterus (apex left, middle of the uterine horn left, bifurcation left, corpus cranial, corpus caudal, bifurcation right, middle of the right uterine horn, apex right).

The main results of the study were the following:

- The pregnancy rate generally decreased with age.
- *Escherichia coli* and β -hemolytic streptococci were identified as the most frequent pathogens in the uterus ($p < 0.05$).
- For the majority of mares with evidence of bacteria in the endometrium it was not possible to detect neutrophile granulocytes by exfoliative endometrium cytology.
- No significant correlation was observed between pregnancy rates and application of either oxytocin, dinoprost or cloprostenol.

- There was no significant difference between the treatment groups with respect to the ultrasonic measures of uterine contraction, but examination time had a significant influence on uterine contraction. In both groups of mares contractions increased in the first time interval (0 to 15 minutes). In the healthy mares (group 1) contractions decreased again in the last time interval (360 to 1440 minutes).
- The treatment groups did not differ in ultrasound measures of uterine diameter and wall thickness.
- At some points significant changes of uterine diameter and wall thickness could be registered in group 1 during the observation period. Because these changes were not seen in the mares of group 2, we assumed that a reduced tone of the uterus was present in these mares.
- Side effects were significantly more often seen after application of dinoprost and cloprostenol than after application of oxytocin.

In summary it can be stated that none of the regimes of treatments tested in this study resulted in increased pregnancy rates. Because of the lower risk of adverse effects application of oxytocin may have advantages over the application of prostaglandins.

8 Literaturverzeichnis

Ababneh MM, Troedsson MHT, Michelson JR, Segiun BE: Partial characterization of an equine conceptus prostaglandin inhibitory factor, J Reprod Fertil Suppl, 2000; 56, S. 607-613

Allen WE: Investigations into the use of exogenous oxytocin for promoting uterine drainage in mares susceptible to endometritis, Vet Rec, 1991; 128, S. 593-594

Allen WR und Cooper MJ: Prostaglandins In: Equine Reproduction (McKinnon AO und Voss JL), Verlag Williams & Williams, 1993; 1. Aufl, 8, S. 69-80

Allen WR und Rowson LE: Control of oestrus cycle by prostaglandins, J Reprod Fertil, 1973; 33, S. 539-543

Allen WR und Pycock JF: Cyclical accumulation of uterine fluid in mares with lowered resistance to endometritis, Vet Rec, 1988; 122, S. 489-490

Anon: Carbetocin Summary Report. The European Agency for the evaluation medicinal products.1996; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/005495en.pdf>.

Aurich C und Kolm G: Erkrankungen von Vulva, Vagina, Zervix, Uterus und Eileiter In: Reproduktionsmedizin beim Pferd (Aurich C) Parey Verlag, Stuttgart; 2007; 1. Aufl, S. 81-103

Aurich C: Erkrankungen der Ovarien In: Reproduktionsmedizin beim Pferd (Aurich C), Parey Verlag 2005; 1. Aufl, S. 71-80

Aurich JE: Endokrinpharmakologie In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin (Frey HH & Löscher W), Enke Verlag, Stuttgart, 2002; 2. Aufl, S. 280-317

Aurich JE: Geburtshilfe In: Reproduktionsmedizin beim Pferd (Aurich C) 2005, Parey Verlag, 1. Aufl, Stuttgart, S. 205-207

Beretta C und Cavalli M: A sheer pharmacologic approach to compare the contractile effects of PG F_{2α}, DL-cloprostenol and D-cloprostenol on isolated uterine, tracheal, ileal and arterial smooth muscle preparations, Theriogenology; 2004; 1; 62, S. 837-846

Bliss A und Campbell M: Evaluation of the efficacy of two different doses of oxytocin on uterine fluid clearance in mares, Proc of Europ Equ Meeting, XIS SIVE-FEEVA Congress, Venice, Italy, 2008; S. 349-350

Brendemuehl JP: Effect of oxytocin and PGF_{2α} on luteal formation, function and pregnancy rates in mares, AAEP Proceedings, 2001; 47, S.239-241

Brendemuehl JP: Effect of oxytocin and cloprostenol on luteal formation, function and pregnancy rates in mares, Theriogenology, 2002; 58, S. 623-626

Brinsko SP, Varner DD, Blanchard TL: The effect of uterine lavage performed four hours post insemination on pregnancy rate in mares, Theriogenology, 1991; 35, S. 1111-1119

Brinsko SP und Blanchard TL: Estrogeus, Oxytocin and ergotalkaloids In: Equine Reproduction (McKinnon AO und Voss JL), Verlag Williams &Williams, 1993; 1. Aufl, 37, S. 336-344

Cadario M, Thatcher MJ, LeBlanc MM: Relationship between prostaglandin and uterine clearance of radiocolloid in the mare, Biol Reprod Mono 1, 1995; S. 495-500

Cadario M, Thatcher W, Klapstein E, Merrit A, Archbald L: Dynamic of prostaglandin secretion, intrauterine fluid and uterine clearance in reproductively normal mares and mares with delayed uterine clearance, Theriogenology, 1999; 52, S. 1181-1992

Camillo F, Marmorini P, Romagnoli S, Cela M, Duchamp G, Palmer E: Clinical studies on daily low dose oxytocin in mares at term, Equine Vet J, 2000; 3, S. 307-310

Campbell M und England G: A comparison of ecboic efficacy of intravenous and intrauterine oxytocin treatments, *Theriogenology*, 2002; 58, S. 473-477

Carneval EM und Ginther OJ: Relationships of age to uterine function and reproductive efficiency in mares, *Theriogenology*, 1992; 37, S. 1101-11015

Combs G, LeBlanc MM, Neuwirth L, Tran T: Effects of prostaglandin F_{2α}, cloprostenol and fenprostalene on uterine clearance of radiocolloid in the mare, *Theriogenology*, 1995; 45, S. 1449-1455

Cort N, Einarsson S, Schams D, Vilhardt H: Blood concentrations of oxytocin equivalents after single injection of deamino-1-monocarpa-(2-O-methylthyrosine)-oxytocin in lactating sows, *Am J Vet Res*, 1981; 42, S.1804-1806

Cross DT und Ginther OJ: Uterine contraction in non-pregnant and early pregnant mares and jennies as determined by ultrasonography, *J Anim Sci*, 1988; 4 (4), S. 250-254

Cuervo-Arango J und Newcombe JR: Cloprostenol in equine reproductive practice: something more than a luteolytic drug, *Reprod Dom Anim* doi, Blackwell Verlag GmbH, 2009; S. 1-4

Daels P und Bowers-Lepore J: How to induce lactatation in a mare and make her adopt an orphan foal: What 5 years experiences have thought us, *AEEP Proceedings*, 2007; 53, S. 349-353

Douglas RH und Ginther OJ: Route of prostaglandin F_{2α} injection and luteolysis in mares, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975; 148, S. 263-269

Douglas RH und Ginther: Effect of prostaglandin F_{2α} on oestrus cycles or corpus luteum in mares and gilts, *J Anim Sci*, 1975, 40, S. 518-522

Douglas RH, Squires EL, Ginther OJ: Induction of abortion in mares with prostaglandin $F_{2\alpha}$, J Anim Sci, 1974; 39, S. 404-407

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products: Luproliol - Summary report, 1997; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB), 1997; S. 1-4

EMA, Committee for Veterinary Medicinal Products: Tiaprost - Summary report, 1999; European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (GB), 1999; S.1-4

Ennen S: Behandlungskonzepte der Endometritis, Tagungsbeitrag ATF-Fortbildung: Vorbereitung auf die Pferdezuchtsaison 2009, Gießen (24.1.2009), 2009; S. 48-57

Evans MJ, Hamer JM, Gason LM, Graham CS, Asbury, AC, Irvine CH: Clearance of bacteria and non-antigenic markers following intra-uterine inoculation into maiden mares, Theriogenology, 1986; 26, S. 37-50

FDA, Food and Drug Administration: Freedom of Information Summary. NADA 140-857 Food and Drug Administration, Rockville, Maryland (USA), 1990

Fuchs AR: Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and oxytocin interactions in ovarian and uterine function, J Steroid Biochem, 1987; 27, S. 1073-1080

Gastal MO, Gastal EL, Torres CAA, Ginther OJ: Effect of PGE_2 on uterine contractility and tone in mares, Theriogenology, 1998; 50; S. 989-999

Gibbs HM und Troedddson MH: Effect of acepromazin, detomidine, xylazine on myometrial activity in the mare, Biol Reprod Mono, 1995; (1), S. 489-493

Giertz H, Flohe L, Göthert M, Peskar BA, Resch K: Mediatoren der Entzündung und Allergie, In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (W Forth) Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg, 1998; 7. Aufl., S. 319-362

Gimpl G und Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation; *Physiol Reviews*, 2001; 81, S. 629-683

Ginther OJ, Garcia MC, Squires EL, Steffenhagen WP: Anatomy of vasculature of uterus and ovaries in the mare, *Am J Vet Res*, 1972; 33, S. 1561-1568

Goddard PJ und Allen EW: Genital tract pressures in mares II. Changes induced by oxytocin and prostaglandin F₂ α , *Theriogenology*, 1985; 24, No.1, S. 35-44

Götze R: Vorprüfung der Stute, In *Besamung und Unfruchtbarkeit der Haustiere* (Götze R), Alfeld-Hannover Verlag M. und H Schaper, 1949; S. 225-233

Goff AK, Basu S, Kindahl H: Measurements of 11-ketotetranor PGF metabolites: an approach for monitoring prostaglandin F₂ α release in the mare, *Theriogenology*, 1984; 21, S.887-896

Granström E und Kindahl H: Species differences in circulating prostaglandin metabolites: relevances for the assay of prostaglandin release, *Biochem Biophys Acta*, 1982; 713, S.555-569

Griffin PG und Ginther OJ: Uterine contractile activity in mares during the estrus cycle and early pregnancy, *Theriogenology* 1990; 34, S. 47-56

Grunert E: Die normale Geburt, In: *Tiergeburtschilfe* (Richter J, Götze R), Parey Verlag, 1993; 4. Aufl, S. 86-88

Gutjahr S, Paccamonti D, Pycock J, Taverne M, Dieleman S, van der Weijden: Effect of dose and day of treatment on uterine response to oxytocin in mares, *Theriogenology*, 2000; 54, S. 447-456

Handler J und Aurich JE: Physiologie des Sexualzyklus bei der Stute In: *Reproduktionsmedizin beim Pferd* (Aurich C), Parey Verlag, 2005; 1. Aufl, S. 15-29

Handler J, Hoffmann D, Weber F, Schams D, Aurich C: Oxytocin does not contribute to the effects of cervical dilation on progesterone secretion and embryonic death, *Theriogenology*, 2006; 66, S. 1397-1404

Hendriks WK, Stout TAE, van der Weijden GC: Inducing parturition in the mare: the importance of "fetal readiness for birth", In: *Proceedings Europ Vet Conference*, Utrecht, 2004; E 50

Hillman RB und Lesser SA: Induction of parturition, *Vet Clin North Am Large Anim Pract*, 1980; 2(2), S. 333-344

Hoffmann B, Leiser R, Schuler G: Physiologie und Anatomie der Trächtigkeit, Trächtigkeitsdiagnostik In: *Reproduktionsmedizin beim Pferd* (Aurich C), Parey Verlag, 2005; 1. Aufl, S. 125-154

Homeida AM und Cooke RG: Biological half-life of oxytocin in the goat, *Res Vet Sci*, 1984; 37, S. 364-365

Hospes R und Huchzermeyer S: Behandlung der Retentio secundinarum bei der Stute nach einem 4-Stufen-Programm – ein Rückblick auf 36 Fälle, *Pferdeheilkunde*, 2004; 20, S. 498-504

Huchzermeyer S, Wehrend A, König A, Bostedt H: Qualitative and quantitative studies on the distribution of the bacterial flora in the genital tract of clinically normal mares, *DVG-Proceedings der 35. Jahrestagung Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung, Leipzig* (14.-15. Februar 2002), 2002, S. 121

Hurtgen JP: Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review, *Theriogenology*, 2006; 66, S. 560-566

Irvine RF: How is the level of free arachidonic acid controlled in mammalian cells? *Biochem J*, 1982; 204, S. 3-16

Irvine CHG, McKeough VL, Turner JE, Alexander TL, Taylor, TB: Effectiveness of a two-dose prostaglandin administration in inducing luteolyses without adverse side effects in mares, *Equine Vet J*, 2002; 34, S. 191-194

Jeffcott LB und Rossdale PD: A critical review of current methods for induction of parturition in the mare, *Equine Vet J*, 1977; 9, S. 208-215

Juengel JL, Garverick HA, Johnson AL, Youngquist RS, Smith MF: Apoptosis during luteal regression in cattle, *Endocrinology*, 1993; 132, 1, S. 249-254

Kauer RA: Reproductive organs of the mare In: *Equine Reproduction* (McKinnon AO und Voss JL), Verlag Williams & Williams, 1993; 1. Aufl, S. 28-36

Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics, *Br J Cancer*, 1972; 26, S. 239-244

Kimura T, Tanezawa O, Mori K, Brownstein MJ und Okayama H: Structure and expression of the human oxytocin receptor, *Nature*, 1992; 356, S. 526-529

Kindahl H, Daels P, Odensvik K, Daunt D, Fredricksson G, Stabenfeldt G, Hughes JP: Experimental models of endotoxaemia related to abortion in the mare, *J Reprod Fertil Suppl*, 1991; 44, S. 509-516

Kindahl H: Prostaglandin biosynthesis and metabolism, *J Am Vet Med Assoc*, 1980; 176, 10; S. 1173-1177

Köllmann M: Ultrasonographischer Vergleich der uterinen Kontraktionsaktivität bei der Stute nach Insemination in den Uteruskörper oder auf die Eileiterpapille, Hannover, Diss vet med, Tierärztl Hochsch, 2004

Ko J, Lock T Davis J Smith R: Spontaneous and oxytocin-induced uterine motility in cyclic and postpartum mares, *Theriogenology* 1989; 32, 4, S. 643-651

Kral J, Bilek P, Mysickova S, Borovicka A, Pichova D, Sevcik B: The effect of optically active isomers of Cloprostenol on the secretory activity of corpus luteum, Biol A Chem Zivoe Vyroby Veterinaria, 1988; 24, S. 217-212

Kroker R: Beeinflussung der Uterusfunktion, In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (Löscher W, Ungemach FR und Kroker R), Parey Verlag, 2006; 7. Aufl, S. 189-193

LeBlanc MM, Neuwirth L, Asbury AC, Tarn T, Mauragis D, Klapstein E: Scintigraphic measurement of uterine clearance in normal mares and mares with recurrent endometritis, Equine Vet J, 1994; 26, S. 109-113

LeBlanc MM: Effects of oxytocin, prostaglandin and phenylbutazon on uterine clearance of radiocolloid in the mare, Pferdeheilkunde, 1997; 13, S. 483-485

LeBlanc MM: Persistent mating induced endometritis in the mare: Pathogenesis, diagnosis and treatment, Rec Adv Eq Reprod, 2003; S.1-8

LeBlanc MM: Reproductive emergencies Session II, 9th AAEP Annual Resort Symposium, Cabo San Lucas, Mexiko, 2007a; S.1-6

LeBlanc MM: Reproductive emergencies Session III, 9th AAEP Annual Resort Symposium, Cabo San Lucas, Mexiko, 2007b; S.1-8

LeBlanc MM: Reproductive deduction - part 2, North American Veterinary Conference, 2006; 20, S. 139-142

LeBlanc, MM: When to refer an infertile mare to a theriogenologist; Theriogenology, 2008; 70, 3, S. 421-429

Leiser, R: (1999): Weibliche Geschlechtsorgane des Pferdes. In: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Eingeweide, Band 2 (Nickel R, Schummer A, Seiferle E), Blackwell-Verlag, Berlin-Wien, 1999; 8. Aufl, S. 434-439

Löffler G: Endokrine Gewebe IV: Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. In: Biochemie und Pathobiochemie (Löffler G, Petrides P), Springer Verlag, Berlin, 1998a; 6. Aufl., Kap 30, S. 867-868

Löffler G: Stoffwechsel der Lipide, In: Biochemie und Pathobiochemie (Löffler G und Petrides PE), Springer Verlag, Berlin, 1998b; 6. Aufl, S. 425-481

Macpherson ML, Chaffin MK, Carroll GL, Jorgensen J, Arrott C, Varner D, Blanchard T: Three methods of oxytocin-induced parturition and their effects of foals, J Am Vet Med Assoc, 1997; 210 (6), S. 799-803

McCue PM: Review of ovarian abnormalities in the mare, AAEP Proceedings, 1998; 44, S. 125-133

McDowell KJ, Sharp DC, Grubaugh W, Thatcher WW, Wilcox CJ: Restricted conceptus mobility results in failure of pregnancy maintenance in mares, Biol Reprod 1988; 39, 2, S. 340-348

McKinnon AO, Squires EL, Pickett BW: Equine reproduction ultrasonography, Animal reproduction Laboratory Bulletin No. 4. Fort Collins Colorado State University 1988; In: Equine Reproduction, 1993; Williams & Williams Verlag, 1. Aufl, 37, S. 337-339

McKinnon AO, Squires EL, Voss JL: Ultrasound of the mares's reproductive tract, part II, Comp Contin Educ Pract Vet, 1987; 9, S. 472-482

McKinnon AO, Squires EL, Harrison LA, Blach EL, Shideler RK: Ultrasonographic studies on the reproductive tract of mares after parturition: Effect of involution and uterine fluid on pregnancy rates in mares with normal and delayed first postpartum ovulatory cycles, J Am Vet Med Assoc, 1988; 192, S. 350-353

Miller PA, Lauderdale JW, Geng S: Effects of various doses of Prostin F2 Alpha® on estrous cycles rectal temperature, sweating, heart rate and respiration rate in mares, J Anim Sci, 1976; 42, S. 901-911

Milvae RA: Inter-relationships between endothelin and prostaglandin F_{2α} in corpus luteum function, Rev Reprod, 2000; 5, S. 1-5

Neely DP, Hughes GH, Stabenfeldt GH, Evans JW: The influence of intrauterine saline infusion on luteal function and cyclical activity in the mare, J Reprod Fertil Suppl 1975; 23, S. 231-234

Neuberg KP: Einsatz der exfoliativen Endometriumszytologie bei Zuchtstuten unter Praxisbedingungen. Vergleich von verschiedenen Entnahmemethoden, Diss vet med, Justus-Liebig Universität Giessen, 2009

Neumann F und Schenck B: Endokrinopharmakologie: Pharmakotherapie mit Hormonen In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Forth W, Henschler D, Rummel W) BI Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zürich, 1988; 5. Aufl., S. 397-398

Newcombe, JR: Understanding the causes, significance and treatment of intra-luminal uterine fluid, Equine Vet Sci, 1998; 18, S. 74-78

Nie GJ, Johnson K, Wenzel JGW, Braden TD: Effect of periovulatory ecbolics on luteal function and fertility, Theriogenology, 2002; 58, 461-463

Nie GJ, Goodia AN, Braden TD Wenzel JGW: How to reduce drug costs and side effect when using prostaglandins to short-cycle mares, In: 50th Annual Convention of the AAEP, Denver, Colorado (Ed.). Publisher: AAEP, Lexington KY. Internet Publisher: International veterinary Information service, Ithaca NY (www.ivis.org) 4t-Dec-2004; P1470.1204

Nikolakopoulos E, Kindahl H, Gilbert CL, Goode J, Watson ED: Release of oxytocin, prostaglandin F_{2α} around teasing, natural service and associated events in the mare, Anim Reprod Sci, 2000; 63, S. 89-99

Nikolakopoulos E und Watson ED: Effect of infusion volume and sperm numbers on persistence of uterine inflammation in mares, Equine Vet J, 2000; 32, S. 164-166

Noden PA, Hafs HD, Oxender WD: Progesteron, oestrus and ovulation after prostaglandin F_{2α} in horses, Proc Soc Exp Biol Med, 1973; S. 145

Paccamonti DL, Pycock JF, Taverne MAM, Bevers M, van der Weijden GC: PGFM response to exogenous oxytocin and determination of the half-life of oxytocin in nonpregnant mares, Equine Vet J, 1999; 31, S. 285-308

Pansegrau U: Klinische Untersuchung zur prospektiven Klassifizierung subfertiler Stuten, Diss vet med, Tierärztl Hochschule Hannover, 2007

Pansegrau U, Meinecke-Tillmann S, Swagemakers JH, Meinecke B: Effect of oxytocin and seminal plasma treatment on uterine contractile activity and pregnancy rates in subfertile mares, Pferdeheilkunde, 2008; 24, 227-235

Pashen RL: Low doses of oxytocin can induce foaling at term, Equine Vet J, 1980; 12, S. 85-87

Purvis AD: The induction of labor in mares as a routine breeding farm procedure In Proc. Proceedings. 23rd Annu Conv, AAEP, 1977; S. 145-160

Pycock JF und Newcombe JR: The relationship between intraluminal uterine fluid, endometritis and pregnancy rates in the mare, Equine Pract, 1996; 18, S. 19-22

Pycock, JF: How to maximize the chances of breeding successfully from the older maiden mare, Proc Am Assoc Equine Pract, 2006; 52, S. 245-249

Rasch K, Schoon HA, Sieme H, Klug E: Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rate in mares, Vet Rec, 1996; 28, S. 455-460

Ricketts SW und Mackintosh ME: Role of anaerobic bacteria in equine endometritis, J Reprod Fertil, Suppl. 1987; 35, S. 343-351

Riddle WT, LeBlanc, MM, Stromberg AJ: Relationship between uterine culture, cytology and pregnancy rates in a thoroughbred practice, Theriogenology, 2007; 68, S. 395-402

Rigby SL, Barhoumi R, Burghart RC, Colleran P, Thompson JA, Varner DD, Blanchard TL, Brinsko SP, Taylor T, Wilkerson K, Delp MD: Mares with delayed uterine clearance have an intrinsic defect in myometrial function, Biol Reprod, 2001; 65, S. 740-742

Sawyer HR, Niswender KD, Braden TD, Niswender GD: Nuclear changes in ovine luteal cells in response to PGF_{2α}, Dom Anim Endocrinol, 1990; 7, S. 229-238

Schatzmann U, Josseck H, Stauffer JL, Goossens L: Effects of alpha2-agonists on intrauterine pressure and sedation in horses: Comparison between detomidine, romifidine and xylazine, J Vet Med A, 1994; 41, S. 523-529

Schoon HA, Schoon D, Klug E: Die Endometriumsbiopsie bei der Stute im klinisch gynäkologischen Kontext, Pferdeheilkunde 1997; 13, (5), S. 453-464

Schoon HA, Schoon D, Klug E: Klinische Pathologie, Diagnostik und Terminologie endometrial bedingter Fertilitätsstörungen beim Pferd, In: DVG-Tagungsbericht, 13. Arbeitstagung „Fachgruppe Pferdekrankheiten“, Wiesbaden, DVG (Hrsg.), 1994; S. 1-16

Schramme A, Pinto C, Davis J, Whianant C, Whitacer M: Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin, following intravenous administration in horses, Equ Vet J, 2008; 40, S. 658-661

Schultz RH: Experiences and problems associated with usage of prostaglandins in countries other than the United States., J Am Vet Med Assoc, 1980; 176 (10), S. 1182-1186

Sharp DC, Thatcher MJ, Salute ME, Fuchs AR: Relationship between endometrial oxytocin receptors and oxytocin-induced prostaglandin $F_{2\alpha}$ release during oestrus cycle and early pregnancy in pony mares, J Reprod Fertil, 1997; 109, S. 137-144

Smith JD: Drugs in equine reproduction: what you need to know and more, Proc NAVC Congress, Orlando Florida 2007, S. 199-201

Steinhilber D, Schubert-Zsilavecs M, Roth HJ: Entzündung, In: Medizinische Chemie Targets und Arzneistoffe (Steinhilber, Schubert-Zsilavecs, Roth), Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2005; S. 343-356

Stolla R und Schmid G: Auswirkungen natürlicher und synthetischer *PGF2alpha* Präparate auf die Uteruskontraktilität des Rindes, Berl Munch Tierärztl Wochenschr, 1990; 103, S. 198-202

Stull CL und Evans JW: Oxytocin binding in the uterus of the cycling mare, Equ Vet Sci; 1986; 6, 3, S.114-119

Taverne MAM, van der Weyden GC, Fontijne P, Dieleman SJ, Pashen RL, Allen WR: In-vivo myometrial electrical activity in the cyclic mare, J Reprod Fertil, 1979; 56 (2), S. 521-532

Threlfall WR: Retained placenta; In: Equine Reproduction (McKinnon AO, Voss JL), Williams and Williams Verlag, 1993; 1. Aufl, S.618-621

Tocris, 17.08.2009; www.semiochemica.org.uk/articles/elepbut4.html

Troedsson MHT und Liu IKM: Uterine clearance of non-antigenic markers (^{51}Cr) in response to a bacterial change in mares potentially susceptible and resistant to chronic uterine infection, J Reprod Fertil, 1991; Suppl. 44, S. 283-288

Troedsson MHT, Liu IKM, Ing M, Pascoe J: Smooth muscle electrical activity in the oviduct, and the effect of Oxytocin, prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prostaglandin E_2 on the

myometrium and the oviduct of the cycling mare, Biol Reprod Mono 1, 1995; S. 475-488

Troedsson MHT: Reproduction In: Current Therapy in Equine Medicine (Robinson NE und Sprayberry KA), WB Saunders Company, Philadelphia (USA); 1997; S. 505-580

Troedsson MHT, Loset K, Alghamdi AM, Dahms B, Crabo BG: Interaction between equine semen and the endometrium: the inflammatory response to semen, Anim Reprod Sci, 2001; 94, S. 270-273

Turner RM: Postpartum problems: The top ten list, AAEP Proc, 2007; 53, S. 305-319

Vanderwall DK, Betschart RW, Squires EL: Effect of PG F_{2α} and 13, 14-Dihydro-15-keto-PG F_{2α} (PG FM) on corpora luteal function in non-pregnant mares, Theriogenology, 1999; 53, S. 1263-1271

Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, Nat (Lond), 1971; 23, S. 231-235

Villani M und Romano G: Induction of parturition with daily low-dose oxytocin injections in pregnant mares at term: Clinical applications and limitations, Reprod Dom Anim, 2008; 43, S. 481-483

Wachs EA, Gorewit RC, Currie WB: Half-life, clearance and production rate for oxytocin in cattle during lactation and mammary involution, Domest Anim Endocrinol, 1984; 1, S. 121-140

Walter J und Wehrend A: Exfoliative Endometriumszytologie bei der Zuchtstute – Probenentnahme und Befundinterpretation, Tierärztliche Praxis, 2009; 37 (G), S. 409-416

Watson ED: Post-breeding endometritis in the mare, Anim Repro Science, 2000; 60-61, S. 21-232

Zent WW und Troedsson MHT: Post breeding uterine fluid accumulation in a normal population of thoroughbred mares: a field study, Proc Am Assoc Equine Pract, 1998; 44, 64-65

Danksagung

Mein erster Dank gilt Prof. Dr. A. Wehrend für die Überlassung des interessanten Themas und die hilfreiche Unterstützung sowie die schnellen Korrekturen.

Mein besonderer Dank an Dr. Jasmin Walter für die tatkräftige Unterstützung und ständige Motivation in allen Situationen, dafür dass sie immer ein offenes Ohr für alle Fragen hatte.

Großer Dank an die gesamte Familie Casper sowie an all ihre Mitarbeiter vom Gestüt Birkhof für die Möglichkeit, die Proben dort durchführen zu können und für die offene und herzliche Art. Die Zeit dort werde ich nicht vergessen!

Vielen Dank an Daniel Althaus für seine Mithilfe an der statistischen Auswertung meiner Untersuchungsergebnisse sowie für die Beantwortung aller Fragen.

Ein herzliches Dankeschön an Raffi, meinen Bruder Max, Stephanie und Ines für ihre immerwährende, zuverlässige und schnelle Unterstützung zu jeder Tageszeit und Nachtzeit!

Meinen Eltern danke ich für die immer währende Unterstützung in allen Bereichen, damit haben sie es mir ermöglicht diese Arbeit zuschreiben.

Erklärung

Ich erkläre:

Ich erkläre, die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen, die ich in der Dissertation angegeben habe, anfertigte. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Anna Jesper



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5772-5



9 783835 195772 5